

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 95

La

Mélano-floculation de Henry (Malaria-réaction)

Travail du Laboratoire de Médecine coloniale
(Professeur H. Bonnin)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 22 Décembre 1933

PAR

Pierre-Élie-Fernand SERVANTON

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE
ANCIEN PRÉPARATEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX
MÉDECIN COLONIAL DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Né à TOURS (Indre-et-Loire), le 16 janvier 1909.

Examineurs de la Thèse	{	MM. BONNIN, professeur	Président.
		LABAT, professeur	Juges.
		AUBERTIN, agrégé	
		VITTE, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1933

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933-1934. — N° 95

La

Mélano-floculation de Henry (Malaria-réaction)

Travail du Laboratoire de Médecine coloniale
(Professeur H. Bonnin)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 22 Décembre 1933

PAR

Pierre-Élie-Fernand SERVANTON

ÉLÈVE DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

ANCIEN PRÉPARATEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

MÉDECIN COLONIAL DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

Né à TOURS (Indre-et-Loire), le 16 janvier 1909.

Examineurs de la Thèse	{	MM. BONNIN, professeur	Président.
		LABAT, professeur	Juges.
		AUBERTIN, agrégé.....	
		VITTE, agrégé	

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DE L'UNIVERSITÉ

Y. CADORET, DELMAS, SUCCESSEUR

6, Place Saint-Christoly

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS..... Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIÈRE, BARTHE,
DENIGES, AUCHÉ, SELIER, BEILLE, CASSAËT

PROFESSEURS

	MM.		MM
Clinique médicale.....	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie.....	MANDOUL
id.....	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale.....	N.
Clinique chirurgicale.....	CHAVANNAZ.	Clinique ophtalmologique.....	TEULIÈRES.
id.....	BÉGOUIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie..	ROCHER.
Pathologie et thérapeutiques générales...	CARLES.	Clinique gynécologique.....	GUYOT.
Clinique d'accouchements.....	ANDÉRODIAS.	Clinique méd. des maladies des enfants..	CRUCHET.
Anatomie pathol. et microscopie clinique.	SABRAZÈS.	Chimie biologique et médicale.....	DELAUNAY.
Anatomie.....	VILLEMEN.	Physique médicale et pharmaceutique....	SIGALAS.
Anatomie générale et histologie.....	G. DUBREUIL.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques.	BONNIN.
Physiologie.....	PACHON	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène.....	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires.	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie.....	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales.	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	PORTMANN.
Chimie.....	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.....	LABAT.
Botanique et matière médicale.....	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie..	CREYX.
Pharmacie.....	DUPOUY.	Clinique dentaire.....	CAVALIÉ.

MM. MICHELEAU (Médecine générale). MURATET (Anatomie pathologique). LACOSTE (Histologie).

PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). PAPIN (Chirurgie générale).

R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ.	Chirurgie générale.....	CHARRIER.
id.....	DUFOUR.	id.....	LOUBAT.
Physiologie.....	FABRE.	Obstétrique.....	RIVIÈRE.
Médecine générale.....	AUBERTIN.	Ophtalmologie.....	BEAUVIEUX.
id.....	DAMADE.	Physique médicale.....	N.
id.....	PIÉCHAUD.	Dermatologie et syphiligraphie.....	JOULIA.
id.....	DELMAS-MARSALET.	Oto-rhino-laryngologie.....	N.
id.....	N.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	VITTE
id.....	N.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN.	Puériculture.....	FAUGÈRE.
Physiologie.....	FABRE.	Démonstrations et préparations pharmac..	N.
Pathologie médicale.....	DELMAS-MARSALET.	Zoologie et parasitologie.....	R. SIGALAS.
Accouchements.....	RIVIÈRE.		
Ophtalmologie.....			MM. CABANNES (en congé).
Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.			N.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation professionnelle.....			GOURDON.
id.....	Clinique dentaire.....		DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.



A MA MERE — A MON PERE

Témoignage de reconnaissance et de
profonde affection.

A MA FEMME

Ce gage de tendre affection.

A MES GRANDS-PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

LE DOCTEUR ROGER ROMEFORT

*Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre.*

ET

MADAME ROGER ROMEFORT

A MA SOEUR ET A MON BEAU-FRERE

LE DOCTEUR HENRI JONCHERE

A MON FRERE — A MA BELLE-SOEUR

A MES ONCLES ET A MES TANTES

A MES AMIS

A MES PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF BRUN

*Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine,
et des Colonies,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF MIRGUET

*Ancien Sous-Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Officier de la Légion d'honneur,
Officier d'Académie.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique*

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BONNIN

*Professeur de médecine coloniale et clinique des maladies exotiques,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de l'Instruction publique.*

Vous m'avez toujours témoigné, mon
cher Maître, la plus grande bienveil-
lance, et vous m'avez donné les conseils
les plus précieux. Veuillez accepter ce
modeste travail comme gage de recon-
naissance et de dévouement.

La

Mélano-floculation de Henry

(Malaria-réaction)

INTRODUCTION

La mélano-floculation, imaginée en 1927 par le docteur Henry, peut apporter en pays impaludés une aide précieuse pour différencier le paludisme des fièvres intermittentes ou rémittentes d'autre nature.

Dans nos régions, le diagnostic de malaria se trouvera aidé par la pratique de cette réaction, qui nous sera surtout utile pour déceler une activité encore possible de l'hématozoaire chez un sujet anciennement impaludé, et non soumis à des réinfections.

Dans un proche avenir, il nous sera peut-être permis, sur le vu d'une simple réaction, aidée certes de la clinique, d'écarter ou d'accepter l'hypothèse d'une origine palustre plus ou moins récente. La réaction de Henry aura toute la valeur que l'on peut accorder à l'heure actuelle au Wassermann.

Dans l'interprétation des résultats que nous fournissons, nous avons eu recours à la méthode macroscopique.

La méthode photométrique nécessite un appareillage que ne possède pas tout laboratoire, et ses résultats ne diffèrent pas sensiblement de la précédente. Sauf quelques cas limités où le photomètre nous renseigne mieux que l'œil sur la spécificité d'une floculation observée, il nous a semblé que l'examen macroscopique était d'une interprétation suffisamment sûre, et surtout plus apte à entrer dans la pratique courante.

Lorsqu'on voudra évaluer l'intensité d'une réaction ou son évolution chez le même individu, l'on s'adressera à un laboratoire spécialisé, et c'est alors que la photométrie sera utile.

Par les résultats que nous avons obtenus, la méthode sérologique préconisée par Henry nous a semblé d'un intérêt diagnostique incontestable et digne de figurer à côté de l'examen clinique.

HISTORIQUE

Le diagnostic du paludisme présente un double aspect : D'un côté l'on est en face d'un problème le plus souvent facile à résoudre : cas de paludisme en période aiguë, à accès francs, typiques, et où le clinicien va étayer son diagnostic par la recherche de l'hématozoaire.

De l'autre côté, c'est le problème combien plus ardu des formes chroniques et latentes de la malaria. L'on soupçonne alors plus souvent qu'on ne prouve, car la présence de l'hématozoaire se manifeste sous les aspects cliniques les plus variés. L'examen du sang ne révèle que rarement le parasite, et l'on ne peut compter sur le laboratoire pour assurer le diagnostic clinique.

Devant l'insuffisance de la recherche de l'hématozoaire, l'on a travaillé à mettre en évidence un trouble constant et spécifique du sérum sanguin décelant l'attaque au plasmodium.

Depuis 1900, les travaux ont été multiples, basés sur des principes différents et aiguillés dans des voies différentes. Les uns recherchent le pouvoir agglutinant du sérum palustre; d'autres, son pouvoir précipitant; d'autres, son pouvoir lytique; d'autres enfin tentèrent de pratiquer avec le sérum palustre la réaction de déviation du complément de Bordet-Gengou. Ce sont là les voies principales de recherches où s'engagèrent les auteurs. Pour chacune d'elles nous passerons en revue les divers travaux.

I. — *Recherches sur le pouvoir agglutinant du sérum.*

Celli, en 1899, fit les premiers travaux concernant l'immunité au cours de l'infection palustre. Il rechercha, et avec lui d'autres auteurs, si le sérum sanguin d'un impaludé n'aurait pas une action directe sur le parasite. Il injecta un tel sérum à des malariens dans l'espoir de détruire les hématozoaires, mais cette méthode n'apporta aucun résultat.

En 1900, Stephens et Christophers signalèrent que le sérum d'un sang parasité agglutinerait les sporozoïtes.

À leur suite, Le Monico et Panichi cherchèrent à agglutiner les hématies par du sérum dilué au 1/5. Ils mirent en évidence un pouvoir agglutinant, et Grixoni, en 1901, confirma leurs recherches.

Mais des travaux ultérieurs montrèrent que ce pouvoir agglutinant existait chez les typhiques et les tuberculeux gravement atteints.

Poursuivant leurs expériences, Le Monico et Panichi soutinrent qu'en ajoutant à du sérum paludéen une solution de quinine dans du sérum physiologique le pouvoir agglutinant s'atténuait et disparaissait, ce qui n'avait pas lieu avec des sérums non paludéens.

Capogrossi, en 1904, ne put obtenir ces résultats.

D'autres recherches confirmatives sur l'agglutination furent faites en 1909 par Christophers et Bentley, et plus récemment par Moldawskaja, Kutscewskaja et Pauly, en 1925.

II. — *Pouvoir précipitant.*

Pewny, en 1918, Liemann, Fisher, en 1924, orientèrent leurs recherches vers les précipitines. Mais c'est L. H. et W. H. Taliaferro qui firent, en 1924, 1927 et 1928, une démonstration nette d'une réaction de précipitation survenant lorsque le sérum palustre était en présence d'un antigène. L'antigène employé était ainsi préparé : on hachait la partie pulpeuse d'un placenta fortement infecté de *Plasmodium*

faluparum et on ajoutait une égale quantité d'éther. On laissait ce mélange pendant dix-huit jours, puis on enlevait l'éther et on traitait le résidu insoluble par une solution de coca dont l'excipient est ainsi composé :

ClNa	0,7
CO ₃ NaH	0,03
Phénol	0,4
Pour 100 d'eau.	

L'action préalable de l'éther semblait accroître la puissance de l'antigène, que l'on obtenait sous forme de liquide clair en filtrant l'extrait de la solution de coca.

Taliaferro disposait ainsi sa réaction :

Dans un tube à Wassermann, on met à parties égales le sérum non dilué et l'antigène (0 cm³ 15). Taliaferro conseille de mettre en premier lieu le liquide plus lourd (le sérum en général) et d'ajouter l'antigène sans mélanger.

On laisse une heure à l'étuve à 37 degrés et l'on porte à la glacière pendant six à neuf heures.

Dans le cas de réaction positive, il se forme un anneau de précipité à la limite de séparation des deux liquides.

Le même auteur fabriqua de l'antigène à partir du sang retiré de placentas infectés; ce sang était traité à l'éther, puis centrifugé pour concentrer les parasites: on desséchait dans le vide en présence d'acide sulfurique, et la poudre sèche était mise à digérer dans de l'acide chlorhydrique, à N/20 pendant vingt heures; le liquide surnageant était repris, et son pH ajusté à 7,8 à l'aide de soude N/20. Si l'antigène devenait acide, il était inutilisable.

D'autres antigènes faits à partir de rate infectée ou de cultures concentrées ne donnèrent aucun résultat à Taliaferro.

Deux séries de résultats furent publiées :

La première fois, 134 réactions furent faites sur 64 personnes à l'aide de 7 lots d'antigène :

32 sérums infectés donnent :

30 résultats positifs (4 : + + + ; 11 : + + ; 15 : +);

1 douteux;

1 négatif.

32 sérums non infectés :

- 1 positif;
- 4 douteux;
- 27 négatifs.

Dans une deuxième série, on obtient :

34 sérums infectés :

- 29 positifs (3 : + + + ; 14 : + + ; 12 : +);
- 5 négatifs;

44 non infectés :

- 9 positifs (0 : + + + ; 2 : + + ; 7 : +);
- 3 douteux;
- 32 négatifs.

R. Row reprit les expériences sur cette réaction et prépara son antigène à partir d'un culot de culture laquée centrifugée et séchée à 37 degrés.

L'antigène mis en présence du sérum est laissé à l'étuve trois à quatre heures. A la limite des deux liquides, il se forme, dans les cas positifs, un anneau opalescent.

Cette réaction, jugée spécifique par Taliaferro, est surtout nette pendant les périodes apyrétiques. Elle diminue en intensité avec le temps et finit par disparaître.

III. — *Pouvoir lytique du sérum.*

Les principales recherches furent faites dans cette branche par Abrami, Senevet et Carnot.

Abrami et Senevet, expérimentant sur 1.700 cas, observèrent l'apparition de principes lytiques vis-à-vis des schizontes dans le sérum d'impaludés. Pour ces auteurs, les principes lytiques seraient une réaction de défense de la part de l'organisme, et tiendraient sous leur dépendance l'état de vie de l'hématozoaire. L'apparition des lysines arrê-

terait le développement du parasite et déterminerait son enkystement, en créant un milieu défavorable à sa vie. Abramí et Senevet mirent ainsi en évidence les schizontolysines.

On prélève en plein accès pernicieux 3 cm³ de sang par ponction veineuse et on les additionne de 40 cm³ d'eau salée à 9 p. 100, stérilisée pour empêcher la coagulation. On répartit ce mélange dans des tubes à centrifuges, stériles. On centrifuge, on lave et on décante le culot. On recueille d'autre part du sérum provenant d'individus sains ou parvenus à des stades d'impaludation différents, et qui n'ont pas reçu de quinine depuis au moins quatre jours.

On fait un mélange à parties égales de culot et de sérum. On agite et l'on porte à l'étuve à 38 degrés, où l'on agite tous les quarts d'heure.

Au bout de trois heures, l'on voit que le sérum de paludéens convalescents ou porteurs de gamètes a un pouvoir lytique considérable qui apparaît un peu avant la défervescence, avec maximum quelques jours après.

Carnot usa de la même méthode, mais expérimenta en outre avec des leucocytes et des extraits spléniques. Il vit que la schizontolyse était en rapport avec la mononucléose et la splénomégalie.

IV. — *Réaction de déviation du complément.*

C'est de ce côté sans doute que l'on trouve les travaux les plus nombreux, les antigènes les plus divers.

En 1907, de Blazy fit les premières expériences, usant comme antigène des globules rouges fortement parasités. Les résultats furent négatifs. La réaction fut reprise avec le même antigène par Mircoli, en 1908, Gasparrini, en 1913, Mirotschnik, en 1923, et Kingbury, en 1927.

Gasparrini, avec le même antigène, obtint des résultats positifs dans la malaria latente, alors que, si le sang est prélevé lors de l'accès on en son décours, la réaction devient négative.

Par la suite, les antigènes varièrent avec les auteurs. Stryjecki, en 1922, et Rodosavljevic, en 1930, se servirent d'un extrait aqueux et alcoolique de sang parasité.

Gordon Thomson, en 1918, prit une culture de vingt-quatre à quarante-huit heures d'hématozoaires, lavée et centrifugée. Le culot contenant des leucocytes, des hématies, des hémoglobinisés, était traité par de la soude décinormale et neutralisée par NCl.

L'on usa encore d'extrait de rate et de foie palustres, comme Shyjecki, en 1922, Businco et Foltz, en 1924. A l'aide d'un extrait hépatique, Savtchenko et Boronoff mirent en évidence une réaction sérologique spécifique permettant de déceler les porteurs de schizontes et les porteurs de gamètes, chacun réagissant à l'antigène qui lui était propre, et qui était préparé soit avec le foie d'un porteur de schizontes, soit avec le foie d'un porteur de gamètes.

Horowitz Wlassowa, en 1924, Kingsburry, en 1927, firent des extraits de cerveau d'accès pernicieux.

Daumanu, en 1925, Horowitz Wassowa, usèrent de placenta d'accouchée paludéenne.

Manson Bahr, en 1927, prépara un extrait d'oocystes de plasmodium, retirés d'anophèles infectés.

Henry, enfin, tenta l'expérience avec un extrait de rate d'un individu mort d'accès pernicieux.

De tous ces travaux, il n'est découlé aucun résultat pratique. La diversité, la variabilité, la non-confirmation des conclusions, la difficulté de cultiver l'hématozoaire, de fabriquer l'antigène, ou la difficulté de la technique même de la réaction, n'ont pas permis, jusqu'en 1927, la réalisation pratique d'une réaction sérologique spécifique du paludisme. C'est en faisant appel à une notion nouvelle qu'en 1927, A.-F.-X. Henry communiquait au Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences de Constantine, une nouvelle méthode d'examen sérologique, dont il formula ainsi les bases :

« Le principe qui a guidé nos recherches ne paraît guère

avoir été envisagé jusqu'à présent en technique sérologique. Dans les travaux récents faits sur le pouvoir précipitant ou flocculant de divers sérums on a envisagé surtout cette propriété comme un phénomène physico-chimique en quelque sorte fortuit, quoique assez constant pour certains sérums vis-à-vis de certaines substances. Mais la flocculation peut, on le sait, être envisagée comme un phénomène du domaine de l'Immunologie. La flocculation se présente dans ce cas comme une réaction de l'organisme qui produit des anticorps vis-à-vis de certaines substances étrangères, les antigènes introduits de l'extérieur (exoantigènes) pouvant d'ailleurs se multiplier sur place. A côté des exoantigènes, nous envisageons des antigènes produits dans l'organisme même à la faveur de divers processus (infectieux ou autres). Ces antigènes, que nous appellerons endogènes, peuvent donner lieu à la formation d'anticorps spéciaux, les anti-endogènes. C'est ainsi que nous avons été amené à constater le pouvoir flocculant des sérums de paludéens en présence de certaines solutions ferriques et de suspension de mélanine. »

LA REACTION DE HENRY

Les stigmates de l'infestation palustre consistent, ainsi que l'ont montré Kelsh et Riener, en l'accumulation dans l'organisme de deux sortes de pigments :

- le pigment ocre renfermant du fer;
- le pigment malarique.

A.-F.-X. Henry a appelé ces deux pigments des « endogènes ». Il y aura donc une double réaction dans le système imaginé par Henry, usant chacune d'un antigène spécial, homologue des pigments respectifs, et nommé antigène de substitution :

- la ferro-floculation
- et la mélando-floculation.

Nous ne traiterons ici que de la mélando-floculation. Elle est en effet plus sensible, et, comme Henry, nous conseillons de lui donner la préférence, voire l'exclusivité. Tous les auteurs pratiquant la double réaction s'accordent pour trouver des résultats plus précis avec la mélanine.

Mélando-floculation.

*Technique indiquée par Henry
dans ses premières communications.*

Ne pouvant pratiquement obtenir le pigment malarique, Henry a choisi comme antigène de substitution la mélanine extraite d'yeux de bœufs. Sa préparation s'effectue ainsi :

On prend des yeux de bœufs provenant d'animaux fraîchement abattus, du jour si possible. Une incision cruciale de la sclérotique permet d'éliminer le cristallin.

On laisse écouler dans un cristalliseur stérilisé les liquides gélatineux noirâtres, et l'on racle la choroïde, qui contient de la mélanine.

A ce magma gélatineux, on ajoute peu à peu deux fois son volume d'eau en agitant énergiquement. On peut, pour rendre le mélange plus homogène, le triturer avec les doigts soigneusement aseptisés.

On laisse déposer les parties lourdes pendant vingt-quatre heures et l'on ajoute du formol du commerce (1/200).

Ce formol pouvant précipiter certaines albumines étrangères, on attend dix minutes avant de filtrer sur du coton de verre peu serré.

L'on recueille le filtrat noirâtre, que l'on centrifuge à 4.000 tours pendant huit minutes dans de gros tubes à centrifuger, stériles.

L'on décante alors le liquide noirâtre surnageant et l'on obtient ainsi une suspension à grains très fins, homogène et très dense, que l'on conserve à la glacière dans un récipient stérile.

L'on agite deux fois par semaine cette mélanine pour la maintenir en suspension fine. Au bout d'un mois, son opacité ne sera sujette qu'à de minimales variations, et on pourra l'utiliser après dilution convenable; son opacité doit correspondre à celle d'un tube marqué 0 g. 20 d'une échelle albumimétrique : On obtient ainsi l'émulsion A. En dédoublant cette émulsion dans de l'eau distillée, on a l'émulsion B.

Pour préparer la solution de mélanine en eau salée, on met à parties égales l'émulsion mère de mélanine en eau distillée et une solution salée à 6 p. 1.000. L'on obtient ainsi une solution à 3 p. 1.000, qui sera à son tour diluée jusqu'à opacité convenable dans de l'eau salée à 3 p. 1.000.

Technique de la réaction.

A. — PRÉLÈVEMENT DU SANG.

On opère par ponction veineuse, de préférence chez le sujet à jeun, la période digestive pouvant troubler la réaction. On recueille 8 à 10 cm³ de sang, dont on prélève le sérum après rétraction du caillot. Le sérum obtenu doit être parfaitement clair. Pour faire la réaction, il est préférable d'attendre douze à vingt-quatre heures. On observera ainsi moins de sérums surfloculants.

B. — RÉACTIFS EMPLOYÉS.

La réaction se pratique en eau distillée et en eau salée. Il arrive en effet que des sérums mis en présence d'eau distillée flocculent spontanément sans addition de mélanine. C'est le phénomène de surfloculance, qui ne se produit pas dans une eau salée à un taux suffisant. Ce taux, variable avec les sérums, ne dépasse pas en général 3 p. 1.000 en France. Aux colonies, les sérums d'indigènes, très flocculants, nécessitent des taux plus forts : 6 p. 1.000 parfois.

L'on emploie deux taux différents de dilution de la mélanine (taux A et taux B) pour prévenir les phénomènes de zone et les zones d'empêchement.

C'est ce que Mesnil appelait en 1898 « Phase négative d'agglutination ». Il semble qu'il y ait une dilution pour laquelle l'action agglutinante atteint son maximum.

De Lavergne, Ferier et Robert Lévy, en 1929, constatèrent qu'à de faibles dilutions un sérum pouvait ne pas agglutiner, alors qu'il agglutinait franchement à des dilutions plus élevées.

C'est donc une question de proportion entre deux éléments en présence. La réaction est optima pour une certaine proportion. En deçà et au delà, l'excès de l'un ou l'autre élément peut inhiber la réaction.

C. — DISPOSITIF DE LA RÉACTION.

Dans six tubes à hémolyse, on répartit le sérum et l'antigène dans les proportions indiquées ci-dessous :

Nos des tubes.	1	2	3	4	5	6
Sérum.....	0 cc. 2	0 cc. 2	0 cc. 3	0 cc. 2	0 cc. 2	0 cc. 2
Mélanine A. . . .	1					
Mélanine B.		1				
Mélanine B.			0,9			
Eau distillée. . .				1		
Mélanine A ¹					1	
Eau salée à 3 0/00.						1

Chaque tube contient donc 1 cm³ 2 de réactif.

Pour diminuer le nombre des tubes, Henry a préconisé la technique suivante :

1° Eprouver la surfloculance du sérum en eau distillée : il suffit de mettre en présence 1 cm³ d'eau distillée et 0 cm³ 2 de sérum et d'observer après trois heures d'étuve à 37 degrés.

2° Si le sérum n'est pas surfloculant, on fait la réaction en eau distillée seulement.

3° Si le sérum est surfloculant, on opère en eau salée.

C'est donc une réaction en deux temps qui s'étend sur plusieurs heures, et qui n'est pas pratiquée.

Depuis 1927, date des premiers essais de Henry, des modifications et des améliorations ont été apportées par Henry et d'autres auteurs dans la préparation de la mélanine, les réactifs à employer, le dispositif de la réaction.

Préparation de la mélanine.

Une préparation légèrement différente de celle de Henry avait été indiquée par Le Bourdellès et Liégeois. Ils chassaient par lavage à l'eau courante le vitré et décortiquaient la choroïde à la pince et aux ciseaux fins. Ils ajoutaient deux à trois fois le volume d'eau distillée, un peu de sable fin, et

broyaient le tout dans un mortier. Après avoir additionné de formol (1/200^e) et décanté, ils laissaient l'émulsion à la glacière pendant dix à douze jours. Ce même temps durait vingt-quatre heures dans la préparation de Henry.

Au bout de ce temps, Le Bourdellès et Liégeois obtenaient une suspension surnageante homogène, brune, qu'ils recueillaient à la pipette, et constituant la dilution mère de l'antigène. La densité de cette suspension était faible, des particules fines ayant eu le temps de se déposer, et nécessitait une dilution trois à quatre fois moins forte que celle de Henry. A l'aide de cette mélanine, les auteurs ont fait une première série d'épreuves sur 241 sérums. Puis, avec la mélanine préparée par Henry, ils ont fait une deuxième série d'épreuves. Les résultats furent les suivants :

Paludéens avérés :

Première série : 84 p. 100 de résultats positifs;

Deuxième série : 100 p. 100 de résultats positifs.

Non paludéens :

Première série : 6 p. 100 de résultats positifs;

Deuxième série : 23 p. 100 de résultats positifs.

Dans un article récent, de décembre 1932, Henry rapporte quelques améliorations effectuées en vue d'obtenir une solution stable et débarrassée au maximum des albumines étrangères pouvant troubler la réaction.

1° Il ne met que la moitié de la dose de formol utile à la conservation du produit. Il n'ajoute le reste que lorsque l'émulsion mère est préparée.

2° Il a abaissé à quatre minutes le temps de centrifugation. Il suffit quelquefois de centrifuger une minute à 4.000 tours. Le but est d'obtenir une émulsion mère qu'il faille diluer à 1/10^e pour avoir l'émulsion A.

3° L'émulsion mère doit être conservée à la glacière et agitée trois fois par semaine, car les particules de mélanine ont tendance à se déposer et s'agglomérer, laissant surnager un liquide à peine teinté.

4° On titre cette émulsion au bout d'un mois. Henry recommande l'emploi du photomètre de Vernes. La dilution obtenue doit avoir, avec cet appareil, une opacité de 48-49-50.

On peut titrer à l'aide de sérums connus, paludéens ou non. On prend des émulsions d'opacité voisine, dont on connaît le taux de dilution. Le taux fournissant les résultats les meilleurs sera le titre du réactif. Ce taux peut varier au bout de six à huit mois.

Dans un article paru en 1932, Livierato, Vagliano et Constantakato ont proposé l'emploi pour la réaction de floculation de mélanine extraite de la seiche, dont la préparation leur a paru plus simple : ils prennent le sac entier d'une seiche contenant la mélanine et le coupent en petits morceaux. A ces fragments recueillis dans un tube stérile ils ajoutent 40 cm³ d'eau stérilisée distillée et 0 cm³ 02 de formol du commerce. Au bout de vingt-quatre heures on reprend le liquide noir surnageant et l'on jette le culot du tube qui contient les débris du sac de la seiche. Le liquide recueilli dans un tube stérile est mis à la glacière, où on le laisse deux mois, en ayant soin de l'agiter fortement chaque jour. Au bout de ce temps, l'antigène sera prêt à servir. On le diluera au moment de l'emploi jusqu'à obtention d'un liquide à peine noirâtre.

La technique de réaction est la même que celle de Henry.

Les résultats obtenus par les auteurs sont exactement superposables à ceux obtenus avec la mélanine de Henry.

Pratique actuelle de la réaction.

Au lieu de se servir pour les tubes témoins d'eau distillée et d'eau salée simples, Le Bourdellès et Liégeois ont conseillé l'emploi de témoins formolés au taux de la réaction. Le formol est un flocculant normal des colloïdes, et son addition pour la conservation de la mélanine peut être une cause

secondaire, mais non négligeable, de floculation. L'on prépare à l'avance ces solutions formolées.

1° *Solution en eau distillée.* — On part d'une solution à 1/200° d'eau formolée et l'on ajoute de l'eau distillée jusqu'à obtention d'une dilution égale à celle de la mélanine A.

2° *Solution en eau salée.* — On opère les mêmes dilutions en remplaçant l'eau distillée par de l'eau salée à 3 p. 100.

Nouvelle technique de la mélanofloculation.

A. — DISPOSITIF DE LA RÉACTION.

Henry a supprimé le tube n° 2 de son ancien dispositif. Il ne conserve que 5 tubes : 3 pour les réactions en eau distillée, 2 pour les réactions en eau salée

B. — RÉACTIFS POUR PRÉPARER LES DILUTIONS.

L'on se sert d'eau bidistillée non acide et d'eau salée à 3 p. 1000. Henry conseille d'alcaliniser avec de la soude décinormale récente. On dilue cette soude à 1/10 et l'on alcalinise 100 cm³ d'eau avec 0 cm³ 25 de cette soude $\frac{n}{100}$

C. — PRÉPARATION DES DILUTIONS DES RÉACTIFS.

Supposons que l'émulsion mère de mélanine soit à diluer au 1/10. Pour préparer l'émulsion A, on mettra 1 cm³ d'émulsion mère et 9 cm³ d'eau bidistillée alcalinisée.

Pour préparer l'émulsion B, on mettra 0 cm³ 5 d'émulsion mère et 9 cm³ 5 d'eau bidistillée alcalinisée.

Pour avoir l'émulsion A', on mélangera 1 cm³ d'émulsion mère avec 9 cm³ d'eau salée à 3 p. 1.000 alcalinisée.

D. — PRÉPARATION DES TUBES TÉMOINS.

Dans le cas général d'une solution à 1/10, on ajoute à 1 cm³ d'eau formolée à 1/200 9 cm³ d'eau bidistillée alcalinisée. On obtient ainsi une dilution de 1/2.000.

Pour le témoin en eau salée, on ajoute à 1 cm³ d'eau formolée à 1/200 9 cm³ d'eau salée alcalinisée à 3 p. 1.000. Ce qui donne une solution salée à 2,7 p. 1.000 et formolée à 1/2.000.

Lorsqu'on pratique la lecture photométrique des résultats, il faut en outre préparer deux tubes « témoins généraux ». Dans l'un on met 1 cm³ de mélanine A et 0 cm³ 2 d'eau physiologique.

Dans le second, 1 cm³ de mélanine A' et 0 cm³ 2 d'eau physiologique. Ces tubes servent à calculer la densité optique des solutions.

Dispositif de la réaction.

Sérum.....	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2
Mélanine A'.....	1				
Mélanine B.....		0,9			
Eau distillée alcalinisée formolée à 1/2.000.....			1		
Mélanine A.....				1	
Eau salée à 2,7 0/00 formolée à 1/2.000.....					1

Les réactifs une fois répartis dans chaque tube, on agite, on bouche et l'on porte à l'étuve à 37 degrés.

Au bout de deux heures trois quarts, on retire les tubes, qu'on laisse pendant un quart d'heure à la température de la salle.

E. — LECTURE DES RÉSULTATS.

Dans la lecture des résultats, trois précautions essentielles doivent être prises :

1° Se méfier des surfloculances : non seulement en eau distillée, mais encore en eau salée, qui enlèvent toute valeur

à la réaction. S'il y a floculation en eau salée, il faut recommencer la réaction en employant des taux de sel plus élevés.

2° Ne pas confondre sédimentation et floculation; la constitution physique de certains sérums favorise la sédimentation de la mélanine. Il convient de détruire cette sédimentation, tout en respectant la floculation : il suffit de renverser le tube très doucement, sans secouer, une ou deux fois.

3° Ne retenir comme positifs que les cas où la floculation est nette. Elle se manifeste par des grumeaux à aspect de flocons de neige, que l'on aperçoit en examinant le tube devant une lampe électrique. Les tubes témoins doivent rester parfaitement clairs. Parfois, l'observateur ne décèle au bout de trois heures que des précipités douteux. On peut remettre les tubes une heure à l'étuve. Beaucoup de ces précipités disparaissent au bout de ce temps.

Facteurs étrangers influant sur la réaction.

1° *Le choix du moment pour la prise de sang.* — Nous avons déjà vu que le sang était prélevé de préférence chez un sujet à jeun.

De plus, lorsqu'on se trouve en présence d'un malade qui accuse une poussée fébrile, il convient d'attendre l'amorce de la descente de la courbe thermique. Les résultats prouvent en effet que la réaction est le plus généralement négative lors de l'ascension thermique.

2° *Action de la chaleur sur le sérum.* — Chorine a fait une série d'expériences dans lesquelles il a employé du sérum chauffé à différentes températures : 45, 50, 55 et 60 degrés pendant trente minutes :

A 45 degrés, opérant sur quatre sérums prélevés sur des paralytiques généraux impaludés expérimentalement, les résultats sont les mêmes qu'avec le sérum non chauffé;

A 50 degrés, les réactions s'affaiblissent nettement;

A 55 et 60 degrés, elles deviennent négatives.

La chaleur exerce donc une action empêchante sur la réaction de Henry.

3° *Rôle du pH des excipients.* — Trépsz a montré que la réaction de Henry était peu sensible aux variations du pH de l'excipient. Elle admet en effet une variation du pH comprise entre 3, 4 et 9 avec un pH optimum de 7. Il semble qu'un milieu légèrement alcalin favorise la floculation, mais l'emploi de dilutions alcalinisées ne nous a jamais paru indispensable si l'on prend soin de se servir d'eau bidistillée neutre, que l'on fait bouillir avant usage avec des perles de verre.

Evolution de la réaction de Henry au cours de l'infection palustre.

Cette étude a été faite par Chorine sur des paralytiques généraux impaludés expérimentalement par *Plasmodium vivax*. Des réactions furent faites au moment de l'incubation, des accès, dans l'intervalle des accès et au cours du traitement quinqué, chez 10 malades dont la mélanoréaction fut toujours négative avant l'impaludation.

Si la période d'incubation dépasse quatre à cinq jours, la réaction est souvent positive avant le premier accès.

Le sang prélevé dans l'intervalle des accès montre une réaction dont l'intensité croît régulièrement jusqu'au sixième ou septième accès, où elle semble atteindre son maximum.

V. Chorine a fait cinq prélèvements au moment de l'acmé :

1 au troisième accès;

2 au quatrième accès;

1 au sixième accès;

1 au septième accès.

Ces réactions furent négatives.

Deux sérums prélevés aux sixième et septième accès donnèrent une réaction faiblement positive, jugée exceptionnelle par l'auteur. Le signe de la réaction suit essentiellement la

courbe thermique. Négatif pendant l'ascension, il devient brusquement positif dans la période de défervescence.

Une expérience de Chorine est significative :

Premier prélèvement au début de l'accès. Température, 39° 3.

Réaction complètement négative.

Acmé : 40° 9.

Deuxième prélèvement quatre heures après l'acmé. Température, 37° 2.

Réaction nettement positive.

L'examen de 26 autres malades aux diverses étapes de la maladie n'a pas montré une évolution différente de la réaction.

Après le huitième accès, les malades furent quininés. La réaction conserva son maximum d'intensité pendant sept à dix jours et décrut régulièrement. Elle devint négative au bout de trente à cinquante jours de traitement quinqué.

De son côté, Cartana, ayant suivi l'évolution de la réaction chez 7 paralytiques généraux impaludés par voie intramusculaire, a observé les modalités suivantes dans l'apparition et l'évolution de la malaria-floculation :

Malade n° 1. — Incubation : sept jours.

Réaction nettement positive dès le deuxième accès.

Malade n° 2. — Incubation : 16 jours.

Réaction légèrement positive dès le premier accès, plus forte au deuxième, intense au troisième, se maintenant ainsi aux accès suivants.

Malades n°s 3 et 4. — Incubation : dix-neuf jours.

Réaction nettement positive dès le premier accès, et augmentant en intensité à partir du deuxième.

Chez les 3 autres malades, ayant eu respectivement 17, 15 et 15 accès, la réaction faite trois mois après la fin du traitement fut seulement légèrement positive.

Ces schémas d'évolution ne sauraient que tracer la courbe générale d'évolution de la réaction de Henry, les divers temps de cette courbe étant variables avec les sujets, avec la durée, l'intensité et le mode de l'infection.

RESULTATS DES AUTEURS

I. — *Résultats obtenus par Henry.*

Henry donne les chiffres suivants dans une récente statistique : examen de 2.050 sérums, dont :

- 100 sujets normaux;
- 450 paludéens aux périodes d'invasion et d'accès;
- 750 anciens paludéens, dont 150 sans séquelles et 600 avec divers malaises;
- 750 sujets atteints d'affections diverses, parmi lesquels 400 syphilitiques et 150 anciens paludéens.

Chez les sujets normaux, la réaction a été constamment négative.

Chez les paludéens actifs, la réaction fut toujours positive dans l'intervalle des accès, pour s'atténuer au moment de la poussée fébrile. La réaction n'apparaît guère avant le septième accès.

Si le traitement est insuffisant, la réaction persiste, témoignant d'un restant d'activité de l'hématozoaire.

Si le traitement est bien conduit, si le malade évolue vers la guérison, la réaction devient inconstante. Une constatation négative ne prouve rien. Il faut renouveler l'épreuve. Tant que la flocculation existera, le malade ne pourra se juger guéri.

Chez les anciens paludéens en bon état de santé, la réaction est négative.

Chez les porteurs de séquelles viscérales, elle est positive dans 86 p. 100 des cas.

Chez les porteurs d'affections diverses, 30 p. 100 d'anciens paludéens avaient une réaction positive. Les autres n'avaient pas eu d'accès depuis très longtemps.

Parmi les non-paludéens la réaction fut positive dans de rares cas de processus hémocytoclastiques, et certains de ces sujets n'étaient-ils pas indemnes de paludisme.

Chez les 400 syphilitiques, aucune réaction n'a été positive.

Il semble, conclut Henry, que « l'observation clinique, les examens hématologiques, l'étude serrée des commémoratifs, faites en parallèle avec nos réactions, nous ont convaincu que celles-ci sont presque pathognomoniques de l'infection palustre.

II. — *Résultats des divers auteurs.*

RÉSULTATS DE LE BOURDELLÈS.

Le Bourdellès et ses collaborateurs ont publié à plusieurs reprises les résultats obtenus.

Première série de 220 sujets classés en cinq catégories :

I. Paludéens en activité avec hématozoaires dans le sang :

11 réactions positives sur 13.

II. Indigènes soumis à de nombreuses réinfections et présentant des lésions viscérales :

15 réactions positives sur 23.

III. Indigènes sans lésions viscérales :

4 réactions positives sur 28.

IV. Paludéens anciens non réinfectés :

4 réactions positives sur 82.

V. Sujets sains :

3 réactions positives sur 74.

Chez 204 sujets suspects de paludisme chronique, sans hématozoaires dans le sang, la floculation n'est apparue que cinq fois.

RÉSULTATS DE THÉOBALT.

Théobalt a expérimenté sur 100 malades la mélanofloculation :

70 réactions négatives chez des indigènes sans signes cliniques et hématologiques de paludisme et chez d'anciens impaludés européens rapatriés depuis longtemps.

30 réactions positives chez :

13 porteurs d'hématozoaires;

15 malades présentant des signes cliniques de paludisme;

2 cas d'ictère dont l'un sans antécédent palustre.

RÉSULTATS D'ADIDA.

110 sujets répartis ainsi :

31 paludéens avec hématozoaires dans le sang :

31 résultats positifs.

40 sujets sains témoins :

10 résultats négatifs.

21 malades anciens paludéens, sans hématozoaires dans le sang, présentant des troubles de l'état général et des manifestations fébriles :

14 résultats positifs.

48 malades traités pour affections aiguës ou chroniques.

Parmi ces 48 malades :

40 avaient des antécédents palustres dont 25 conservaient une splénomégalie; dans ce groupe, 20 réactions étaient positives;

8 n'avaient aucun antécédent palustre, et 3 réactions seulement étaient positives.

RÉSULTATS DE FARJOT.

Dans le *Bulletin de la Société de pathologie exotique*, Farjot communique le résultat de 100 mélanofloculations prati-

quées chez des sujets atteints ou suspects de paludisme, mais présentant tous des réactions sérologiques négatives pour la syphilis et la tuberculose.

1° *Paludisme certain récent* : 100 p. 100 de réactions positives. 11 réactions furent pratiquées chez 4 sujets porteurs d'hématozoaires : 10 furent positives, et la réaction négative fut obtenue après un traitement quinique intense. Avant ce traitement, 3 réactions avaient été positives.

2° *Paludisme certain ancien* : 28 cas; 31 réactions, dont 17 positives et 14 négatives.

Parmi les réactions positives :

- 3 cas dataient de moins de 1 an;
- 2 cas dataient de 1 an;
- 4 cas dataient de 2 ans;
- 4 cas dataient de 3 ans;
- 1 cas datait de 5 ans;
- 1 cas datait de 6 ans;
- 1 cas datait de 9 ans.

Parmi les réactions négatives :

- 2 cas dataient de 1 an;
- 3 cas dataient de 2 ans;
- 1 cas datait de 3 ans;
- 2 cas dataient de 6 ans;
- 1 cas datait de 7 ans;
- 1 cas datait de 12 ans;
- 3 cas dataient de 13 ans;
- 1 cas datait de 14 ans.

Plus le paludisme est jeune, plus la réaction tend à être positive. L'on enregistre en effet 13 réactions positives et 8 négatives pour un paludisme vieux de un à six ans et 1 réaction positive pour 6 négatives au delà de six ans.

3° *Paludisme possible* : Intéressant des sujets ayant séjourné dans des zones endémiques :

Sur 25 sérums :

22 eurent une réaction négative;

3 eurent une réaction positive.

Parmi ces 25 sujets, 15 étaient de retour des colonies depuis moins de six ans : 13 avaient une mélanofloculation négative, 2 une réaction positive; un de ces 2 malades avait une grosse rate, un Bordet-Wassermann négatif, mais était traité pour syphilis.

10 présentaient un paludisme vieux de dix à quinze ans; la réaction était 9 fois négative, 1 fois positive.

Farjot a pratiqué la réaction chez 33 sujets non paludéens :

29 résultats furent négatifs;

4 positifs, dont 3 chez des syphilitiques.

RÉSULTATS DE VIALATTE ET REMONTET.

1° Militaires nord-africains avec rate débordante de 2 à 4 doigts. Pas d'hématozoaires.

11 réactions :

8 positives;

1 négative;

2 nulles (surfloculance).

2° Soldats français présents au Maroc depuis un temps variant de huit jours à un an : 48 cas, parmi lesquels 15 ont passé une saison épidémique sans malaise, mais avec quinine préventive.

Résultats :

3 réactions positives;

41 réactions négatives;

4 réactions douteuses.

Les trois réactions positives ont été trouvées chez des soldats ayant séjourné en saison épidémique.

3° Sénégalais « prémunis » :

- 67 p. 100 de résultats positifs;
- 22 p. 100 de résultats négatifs;
- 8 p. 100 de résultats douteux;
- 3 p. 100 de résultats nuls.

RÉSULTATS DE LAVERGNE ET MONIER.

Ils portent sur 119 malades et se décomposent ainsi :

- 49 sans antécédents palustres :
 - 49 réactions négatives.
- 16 paludéens de guerre :
 - 16 réactions négatives.
- 36 suspects de paludisme sans hématozoaire :
 - 22 réactions positives.
- 16 en accès :
 - 10 réactions positives.
- 2 malades où le diagnostic de malaria était peu vraisemblable, mais cependant possible :
 - 2 réactions positives.

Chez 3 paludéens en accès porteurs d'hématozoaires, la réaction fut toujours négative.

Sur 61 sérums de contrôle prélevés chez des individus sains ou atteints d'affections étrangères au paludisme, 2 seulement furent positifs.

RÉSULTATS DE CHORINE.

137 sujets :

- 49 anciens soldats impaludés en Orient de 1915 à 1917 :
 - la flocculation n'est apparue chez aucun;
- 67 coloniaux anciens paludéens certains : 4 flocculations positives, avec mise en évidence chez 2 de ces sujets de *Plasmodium vivax*;

21 paralytiques généraux soumis à la malariathérapie :
chez 17 d'entre eux le traitement avait pris fin depuis plusieurs mois : 9 réactions positives avec découverte de parasites chez l'un d'eux ;
chez 4, le traitement était en cours : 3 réactions positives.

RÉSULTATS DE DRIGUEZ (Thèse d'Alger, 1933).

415 mélando-floculations ont été pratiquées chez 150 sujets ; l'auteur aboutit aux résultats suivants :

a) Chez les paludéens certains la réaction est positive dans 97 p. 100 des cas.

b) Dans le paludisme expérimental elle est positive après les premiers accès dans 100 p. 100 des cas.

c) Dans le paludisme ancien, elle est positive dans 68 p. 100 des cas.

d) Chez les sujets sains, elle est en général négative.

e) Chez les sujets atteints d'affections diverses, elle est négative dans 63 p. 100 des cas. Mais l'auteur fait remarquer que ces réactions ont été faites sur des sujets pouvant venir des pays impaludés ou sur des indigènes « prémunis ».

La réaction se négative progressivement sous l'influence du traitement prolongé.

RÉSULTATS DE NANNI.

438 observations. La réaction est toujours positive s'il y a des hématozoaires dans le sang.

S'il y a des antécédents palustres, sans présence actuelle d'hématozoaires, la réaction est positive dans 84,6 p. 100 des cas.

La présence d'une rate hypertrophiée, d'une syphilis concomitante, ne trouble pas la réaction. Le traitement quinique est pour l'auteur également sans influence.

RÉSULTATS D'AUGUSTO CORRADETTI.

Les recherches ont été effectuées sur 55 sujets en pleine infection présentant des hématozoaires dans leur sang et sur 25 paludéens chroniques.

Dans le premier cas, réaction positive 52 fois.

Dans le deuxième cas, réaction positive 22 fois.

Chez 49 témoins n'ayant jamais été impaludés, l'auteur a trouvé 3 réactions positives : il s'agissait en l'occurrence de leucémie, d'anémie de Biermer et de lymphadénie.

Pour Coradetti, le traitement quininé intensif fait disparaître la floculation chez des paludéens aigus, mais jamais chez des paludéens chroniques. De même les réactions ont tendance à s'atténuer et à disparaître pendant les périodes digestives.

RÉSULTATS DE BROTSU.

Réactions positives chez les paludéens sûrs, mais négatives parfois pendant l'accès fébrile.

Réactions toujours positives chez des sujets paludéens apyrétiques avec ou sans parasites.

Réactions positives pendant le traitement et quelquefois après.

RÉSULTATS DE BONALBERTI.

Sujets paludéens en cours de traitement : 54 p. 100 de résultats positifs.

Sujets sains ou atteints de maladies étrangères au paludisme : 13 p. 100 de cas positifs, dont un certain nombre présentaient un Bordet-Wassermann positif.

RÉSULTATS DE CARTANA.

L'auteur a étudié la mélanofloculation chez 134 sujets qu'il répartit en cinq groupes :

1° Sujets non paludéens (30) :

Réaction toujours nulle.

2° Paludéens récents, apyrétiques, à antécédents chargés :

35 floculations sur 36 cas.

3° Antécédents paludéens certains avec signes cliniques et présence 11 fois sur 14 d'hématozoaires :

12 réactions positives;
1 légèrement positive;
1 réaction négative.

4° Paludéens anciens dont l'infection remonte de trois à vingt-cinq ans, et ayant une rate peu ou pas palpable.

Sujets à antécédents très chargés :

8 réactions positives sur 30.

5° Antécédents paludéens certains, récents (moins de trois ans) sans signes cliniques :

20 réactions positives sur 31.

RÉSULTATS D'ARNALDO POZZI.

15 paludéens chroniques, en apyrexie, sans hématozoaires dans le sang, sauf un :

Réaction positive dans 100 p. 100 des cas.

80 paludéens en période de récidence et parasites par du *Plasmodium vivax* ou *præcox* :

en période d'apyrexie : 95 p. 100 de résultats positifs;

en période fébrile : 15 p. 100 seulement.

25 paludéens primaires :

Réaction négative le plus souvent parce que trop précoce.

Individus sains :

100 p. 100 de résultats négatifs.

RESULTATS PERSONNELS

Les résultats que nous allons publier ont été obtenus sur des malades que nous a adressés M. le Professeur Bonnin. A chacun de nos malades nous n'avons fait qu'une seule réaction de Henry à la mélanine, en choisissant dans la mesure du possible le moment le plus favorable.

Pour éprouver la spécificité de la réaction, nous avons expérimenté sur des sérums divers, que nous devons à l'amabilité du Docteur Mougneau, que nous sommes heureux de pouvoir remercier.

L'ensemble de nos conclusions ne diffère pas de la plupart de celles qui ont été publiées jusqu'à présent.

I. — *Paludéens certains et récemment impaludés.*

Mlle K..., 20 ans.

A fait en 1932 un séjour de six mois à Eiskra. Elle y contracte le paludisme et a plusieurs accès, soignés irrégulièrement par la quinine. Elle accuse de nouveaux accès depuis son retour en France, qui date de six mois.

Rate percutable.

Recherche d'hématozoaires positive.

Réaction de Henry positive.

M. H..., 30 ans, marin.

Rentré depuis un mois de la côte d'Afrique, où il a eu plusieurs accès, qui l'ont fait hospitaliser à l'Hôpital de Brazzaville. Pendant et depuis son retour en France, il a eu quelques légers accès. Au moment de rembarquer, il souffre de l'hypocondre gauche.

Pas de fièvre actuellement.

Recherche d'hématozoaires négative.

Très grosse rate (14/8).

Réaction de Henry positive.

M. A...

Paludisme ancien soumis à des réinfections, le malade ayant habité la Perse jusqu'en octobre 1932.

A cette époque, il arrive en France et présente de gros accès palustres traités par 0 g. 75 de quinine par jour pendant dix jours et par de la plasmochine pendant dix jours.

Au début de décembre, reprise des accès, qui deviennent quotidiens, avec température à 38-40 degrés.

A l'examen : Rate débordante, 16 × 4.

Foie débordant.

Recherche d'hématozoaires positive.

Réaction de Henry positive.

M. S..., 43 ans.

Après un séjour de trente-sept ans à la Guadeloupe, est rentré en France depuis sept mois. Il a contracté du paludisme il y a dix ans et présente des accès périodiques. Il ne prend pas de quinine.

Rate percutable.

Recherche d'hématozoaires négative.

Réaction de Henry positive.

M. S... (P.), 47 ans, marin.

Entre le 17 novembre 1932 dans le service de M. le Professeur Bonnin pour accès fébriles intermittents.

Vieux paludéen. Premiers accès en 1906 sur le fleuve Sénégal. Il fut soigné alors par M. le Dantec.

De 1906 à 1911, période silencieuse.

En 1911, quelques légers accès; et jusqu'en 1932 le sujet ne présente aucun malaise.

En octobre 1932, reprise des accès (céphalée, vomissements bilieux, frissons, sueurs, température à 41 degrés.

Le 10 novembre 1932, deuxième accès, moins intense, mais avec diarrhée profuse; traité par deux injections de 0,50 de quinine intramusculaire.

Examen : Foie abondant de 2 travers de doigt.

Rate de 8 centimètres.

Bordet-Wassermann négatif.

Recherche d'hématozoaires négative.

Réaction de Henry positive.

M. C...

Service militaire au Maroc en 1924. A cette époque, pleurite du sommet gauche et premier accès palustre se reproduisant tous les quinze jours jusqu'en 1925. A son retour à Toulon en 1925, accès palustres traités par la quinine et dysenterie traitée par l'émetine.

Les accès se produisent tous les deux ou trois mois.

En 1931 il est soigné pour bacilliose et pour crises paludéennes.

Il contracte la syphilis et subit un traitement spécifique.

Examen : Grosse rate percutable, 8 centimètres.

Gros foie, 17 centimètres.

Recherche d'hématozoaires négative.

Réaction de Henry positive.

M. M...

Accès algides en 1923 au Cameroun.

En 1925, bilieuse hémoglobinurique.

De 1926 à 1932, très nombreux accès violents durant quinze jours tous les trois mois pendant un séjour sur la Côte-d'Ivoire.

En 1928-1929-1930, trois bilieuses en Côte d'Ivoire.

Retour en France en mars 1932; très mauvais état général et petits accès froids pendant les premiers mois.

En 1933, aucun accès, très bon état général; le sujet se plaint de crises aéro-phagiques.

Examen : Rate de 8 centimètres.

Pas d'hépatomégalie.

Recherches d'hématozoaires négative.

Réaction de Henry positive.

Mme R...

Séjour de un an au Niger sans accès palustres; à son retour en France, crises typiques avec présence d'hématozoaires dans le sang. Enceinte de 6 mois. Réaction de Henry positive.

M. L...

Impaludé en octobre 1930 au cours d'un voyage sur la côte d'Afrique. Pendant quinze jours, fièvre subcontinue avec présence d'hématozoaires dans le sang. Pendant six mois, plus d'accès. Depuis mai 1931, accès à intervalles variables, ne durant pas plus de vingt-quatre heures. Huit jours après la fin d'une crise, la mélando-floculation pratiquée était positive.

M. C...

Revient du Soudan, où il a fait un séjour de dix ans. Pendant tout ce temps il a pris de la quinine préventive et n'a eu que quelques accès insignifiants.

Depuis son retour, pas d'accès; il a pris pendant un mois 0 g. 50 de quinine tous les trois jours.

Ni hématomégalie, ni splénomégalie.

Réaction de Henry négative.

II. — *Sujets suspects de séquelles palustres dont l'infection remonte à plus de deux ans.*

M. Q...

Séjour au Maroc de 1928 à 1930, où il n'a pas présenté de paludisme.

Depuis son retour en France, il a des crises subites de fatigue, de dépression, avec tendance syncopale, des tremblements, qu'il attribue à du paludisme possible. Depuis deux ans on le traite par la quinine, et ce traitement n'a été interrompu que depuis quelques semaines.

Examen. — On n'a pas constaté de fièvre.

Rate non percutable.

Bon état général.

Réaction de Henry positive.

M. C..., 27 ans.

Impaludé en 1928 sur les côtes d'Afrique et d'Amérique. Crises de quarante-huit heures avec frissons et sueurs. Le dernier accès date de deux ans.

Examen : rate et foie normaux,

Réactions de Henry négative,

M. N..., Indo-Chinois, habitant en France depuis huit ans.

A contracté il y a dix ans du paludisme et a présenté des accès réguliers en Indochine. Depuis son arrivée en France, il n'a eu aucune crise.

En octobre 1932, refroidissement, et pendant dix jours fièvre à 38-39 degrés. On le traite par de l'antipyrine et de la quinine.

Son foie est augmenté de volume et on lui fait des injections de septicémine.

En juin 1933, troubles gastro-intestinaux.

Légère hépatomégalie.

Réaction de Henry négative.

M. A..., 38 ans, coupeur de bois en Côte d'Ivoire.

Séjour colonial de quinze ans. Depuis son retour en France, qui date de trois ans, il présente des crises répétées : vertiges, sueurs, bourdonnements, qu'il attribue au paludisme.

A l'examen : Pas de signe de malaria; pas de fièvre; pas de rate; pas d'anémie.

Son état morbide est modifié par le gardénal, et l'on porte chez cet homme le diagnostic d'épilepsie larvée.

Réaction de Henry négative.

M. X...

Deux séjours coloniaux de trois et deux ans.

N'a pas présenté d'accès palustres caractérisés, mais durant son second séjour on a constaté de l'anémie, des palpitations, de l'amaigrissement. Il a de temps en temps un petit épisode fébrile de 37° 5-37° 6, de cause inconnue, non attribué au paludisme.

Soigné pour cardiopathie ; souffle mitral, éréthisme cardiaque.

Foie et rate légèrement augmentés de volume.

Maigreux extrême.

Réaction de Henry négative.

M. C... (B.), 34 ans.

Originaire de Dakar, qu'il quitte en 1913 sans jamais avoir été malade. Il navigue jusqu'en 1931, et revient pour 3 mois à Dakar, où il est pris de vomissements, courbatures, fièvre. Après vingt jours d'hôpital, il rentre en France.

En novembre 1932, il se sent faible, vomit, tousse.

A l'examen : Foie percutable sur 12 centimètres.

Pas de rate percutable.

Antécédents syphilitiques certains.

Bordet-Wasserman négatif.

Meinicke, Kahn, positifs.

Réaction de Henry négative.

M. J..., 26 ans, fonctionnaire au Maroc.

Au Maroc depuis 1920, revient en France en avril 1932.

Présente les premiers accès dix mois après son arrivée. Pendant six mois il prend 0,50 de quinine par jour, et depuis en reprend chaque été. En 1926 et 1927, il a plusieurs crises de dysenterie amibienne, traitées par l'émétine et le 914.

De 1928 à 1931, légers accès palustres pendant l'été.

Un examen pratiqué en 1931 montre un gros foie, irrégulier, douloureux.

En 1932, il présente à l'examen : gros foie, 15 à 25 centimètres, non douloureux.

Rate légèrement percutable.

Bordet-Wassermann, Meinicke, Kahn, négatifs.

Réaction de Henry négative.

Mlle F...

A vécu jusqu'à 8 ans en Tunisie, où elle a été impaludée très jeune. Crises régulières tous les trois mois.

Vient en France pour neuf ans. Période silencieuse. Repart deux ans en Tunisie, et présente des fièvres au printemps, qu'elle traite par la quinine.

Revenue en France depuis deux ans, son état général est excellent, et elle ne se plaint d'aucune manifestation palustre.

Réaction de Henry négative.

M. X..., 35 ans, navigateur.

Soigné pour bacillose au début.

Suspect de malaria.

Antécédents syphilitiques nets.

Réaction de Henry positive.

M. T..., 70 ans.

Au retour d'un voyage en Tunisie en mai 1933, est pris de

fièvre à accès quotidiens, à rémissions matinales, présentant le caractère ondulant.

Il a déjà fait deux ondulations durant chacune dix et douze jours, et il en commence une troisième.

Examen : Anémie légère; amaigrissement.

Rate percutable, 8×8 .

Pas d'hématozoaires.

Quinine inefficace.

Réaction de Henry négative.

III. — *Paludéens de guerre non soumis à des réinfections.*

M. B...

Paludisme en Orient en 1916 (*Plasmodium-vivax*). Prétend avoir eu des accès jusqu'en 1928.

Ne présente pas de signes actuels.

Se plaint de constipation et aérophagie.

Réaction de Henry négative.

M. A...

Paludéen d'Orient en 1916. Pendant un séjour de huit mois a eu des accès fréquents, traités par la quinine.

Aucun signe actuel.

Se plaint de coélicalgie.

Réaction de Henry négative.

M. P...

Séjour de un an en Macédoine en 1917, où il a contracté le paludisme. Depuis 1920, ne se plaint d'aucun accès.

Examen : Foie douloureux, percutable sur 10 centimètres.

Rate percutable sur 10 centimètres.

Epanchement pleural. Ascite.

Réaction de Henry négative.

M. A...

Paludisme de guerre en 1916-1917. Prétend avoir encore des accès.

Pas de signes physiques, sauf anémie (4-216.000 globules rouges).

Déjà pensionné à 20 p. 100 pour paludisme, il demande une augmentation de pension pour accès persistants.

Réaction de Henry négative.

M. L... (B.).

Paludéen de Salonique en 1916-1917. Allègue des accès palustres récents, dont un il y a deux mois avec fièvre à 40 degrés.

A l'examen, pas de signes physiques de paludisme. Mais il raconte une histoire de dysenterie chronique avec épisodes aigus (selles muco-sanglantes, douloureuses).

A la palpation, on sent sur le côlon sigmoïde une tuméfaction douloureuse de sept à huit centimètres.

Réaction de Henry négative.

M. B...

A séjourné en 1918 pendant un an à Salonique, où il a contracté le paludisme. Accès très forts, répétés, calmés par la quinine.

Depuis, aurait des accès tous les mois, le dernier datant de quinze jours.

Examen clinique négatif.

Réaction de Henry négative.

M. L... (B.), 35 ans.

Contracte le paludisme à Dakar en 1918 et la dysenterie.

De retour en France en 1919, il a un accès à Calais, et reste alors douze ans sans en avoir.

En 1932, prétendue reprise des accès. Amaigrissement de 10 kilos.

Son examen clinique est négatif. Température, 38 degrés.

Réaction de Henry faiblement positive.

M. R...

Paludisme contracté à Salonique en 1916. Il a des accès jusqu'à son retour en France, en 1917.

En 1918, il accuse des accès aussi violents qu'à Salonique, et prétend avoir depuis des accès durant deux jours avec température, sensation de froid, frissons.

Très bon état général.

Légère hépatomégalie.

Légère hépatomégalie.

Réaction de Henry négative.

M. G...

A des accès palustres à son retour en France après trente mois d'Orient. Il prétend avoir depuis lors un accès tous les mois. Il se plaint d'un point de côté gauche.

Examen clinique : tuméfaction de l'hypocondre gauche de nature indéterminée.

Réaction de Henry négative.

M. A...

Paludisme avec ictère en 1916 à Salonique; il aurait, dit-il, un accès annuel vers le mois de mai.

Examen clinique négatif.

Bon état général.

Réaction de Henry négative.

M. B...

Première crise palustre à Salonique en 1917, se renouvelant chaque semaine jusqu'à son rapatriement, en 1918.

Depuis 1920, il voyage sur la ligne Dakar-Matadi jusqu'en 1930. Pendant cette période, crises mensuelles régulières, prétend-il.

Examen : Hépatomégalie.

Légère splénomégalie.

Réaction de Henry négative.

M. L...

Paludisme contracté en 1915 pendant la retraite de Serbie.

Accès tous les quinze jours. Nouveaux accès en France en 1918 traités par des injections de quinine et de l'arrhénal. Les crises, qu'il rattache au paludisme, s'espacent, et il n'en présente plus que de rares actuellement.

Examen : Foie, 7 centimètres. Pas de rate.

Réaction de Henry négative.

M. F...

Contracte le paludisme en 1916 à Salonique, où il a des accès bien calmés par la quinine. Il est évacué pour anémie et faiblesse générale. Depuis lors, il prétend avoir tous les quinze jours de la fièvre et des tremblements durant une journée.

Se plaint actuellement de point de côté dans les hypocondres droit et gauche.

Examen clinique négatif.

Réaction de Henry négative.

M. S...

En 1917 et 1918, nombreux accès à Salonique peu calmés par la quinine. Rentré en France en 1919, il a un accès tous les mois. Fut hospitalisé à l'Hôpital Saint-Nicolas en 1929, où tous les examens furent négatifs.

Examen clinique négatif.

Réaction de Henry négative.

M. P...

En 1917, contracte le paludisme en Orient : gros accès hebdomadaires pendant un an. Depuis son retour en France, en 1918, il a tous les deux mois, dit-il, des accès durant vingt-quatre à quarante-huit heures. Ne prend pas de quinine, ce traitement étant sans effet.

Examen clinique négatif.

Réaction de Henry négative.

M. B...

Séjourne en 1915 à Salonique, où il contracte le paludisme.

Prétend depuis avoir des accès réguliers, qu'il ne traite pas.

Examen clinique négatif.

Réaction de Henry négative.

M. Q...

Premiers accès en Orient en 1917, se répétant régulièrement par la suite à son retour en France. Depuis cinq à six ans, ces accès s'intriquent avec des crises hépato-biliaires (avec migraine, subictère, diarrhée), qu'il impute au paludisme.

Examen : Pas d'hépatomégalie. Rate, 2 × 3. Pas d'anémie.

Réaction de Henry négative.

M. H...

Impaludé en Côte d'Ivoire et au Cameroun de 1913 à 1919.

A des accès en France en 1920 et 1921.

Depuis 1931, a des accès fébriles, qu'il impute au paludisme, tous les trois ou quatre mois, avec température à 38°5-39 degrés, tremblements, chaleur, sueurs.

Le malade a fait en 1917 un ictère bénin et souffre depuis de coliques hépatiques. Gros mangeur, il accuse une sensibilité hépatique et vésiculaire. Diagnostic : cholécystite chronique probable.

Réaction de Henry négative.

M. L...

Paludisme en Serbie en 1917 et 1918.

Depuis 1920, il n'a eu que de rares accès.

Se plaint actuellement de céphalées, malaises, pituites, douleurs dans les régions hépatique et splénique. Ethylique avéré.

Réaction de Henry négative.

M. S...

Premières crises palustres au Maroc en 1922. Depuis, se plaint d'accès fébriles, que l'on n'a jamais identifiés. Accuse actuellement des douleurs à la rate et au foie.

Examen clinique négatif.

Réaction de Henry négative.

M. A...

Depuis 1917, où il a contracté le paludisme en Orient, il prétend avoir des accès bimensuels.

Foie normal.

Rate, 7 centimètres.

Réaction de Henry positive.

M. X...

A contracté le paludisme en 1916 à Bordeaux (*Plasmodium vivax*). Nouveaux accès en Syrie en 1917, qui persistent à son retour en France, tout en s'atténuant. Depuis 1928, reprise alléguée des accès, avec dyspnée d'effort tenant à une cardiopathie (aorte opaque, élargie, éréthisme cardio-aortique).

Souffle aortique intense au deuxième temps.

Rate percevable sur 4×4 .

Réaction de Henry négative.

M. S...

Prétend avoir depuis 1915 des accès bimensuels aussi intenses qu'au début.

Examen : Signes d'une cirrhose alcoolique.

Foie normal.

Rate sur 12×8 .

Ascite; stigmates d'éthylisme.

Réaction de Henry négative.

M. B...

Impaludé en 1916 à Salonique. Retour en France en 1917. Pendant un an, accès nombreux, continus, calmés par des injections de quinine. Depuis 1918, accès tous les deux à trois mois, prétend-il, avec arthralgies, urines cuivrées.

Examen : Petit foie, 8 centimètres.

Grosse rate, 6×6 .

Pituites.

Réaction de Henry négative.

M. M...

Contracte le paludisme au Maroc en 1920 et 1921.

Fièvre tous les mois, calmée par la quinine. Retour en France en 1922. Prétend avoir des accès tous les quinze jours avec sueurs et frissons.

Bon état général.

Examen clinique négatif.

Réaction de Henry négative.

M. X...

A 16 ans, contracte le paludisme à Salonique. Traité irrégulièrement par la quinine. Rentre en France en 1919, où il a régulièrement trois accès francs par mois. En 1918 et 1923, recherche d'hématozoaires positive. De 1923 à 1932, période silencieuse. En 1932, reprise alléguée d'accès fréquents, améliorés parfois par la quinine. Les recherches d'hématozoaires faites pendant les accès restent négatives.

Réaction de Henry négative.

M. R...

Impaludé en 1914 au Maroc, où il séjourne quatre ans.

Se plaint depuis de crises caractérisées actuellement par des pituites; tremblements; vomissements bilieux; troubles nerveux.

Examen clinique négatif.

Réaction de Henry négative.

M. L...

Reste vingt-deux mois à Salonique de 1916 à 1918, où il contracte le paludisme : accès avec frissons, sueurs, tous les quinze jours. La quinine n'a pas d'action. De 1918 à 1919, il va en Algérie, à Biskra, et pendant cette période a des accès tous les quinze jours.

Depuis son retour en France, en 1919, il a des accès chaque mois, calmés par la quinine, qu'il attribue au paludisme.

Examen : Bon état général.

Rate percutable.

Réaction de Henry négative.

M. S...

Contracte le paludisme pendant son séjour au Maroc de 1914 à 1918. La quinine calmait bien ses accès. Depuis 1918, a des accès irréguliers, qu'il rattache au paludisme.

Pas de signes cliniques actuels.

Réaction de Henry négative.

M. D...

Infecté en 1917 en Macédoine. Rapatrié en 1918, alors qu'il a de forts accès. Ces accès s'atténuent et disparaissent jusqu'en 1928. Reprise très violente, prétend-il, à cette époque : fièvre continue pendant huit jours trois fois par an.

Examen . Pas de rate.

Petit foie, 9 centimètres.

Insomnie, zoopsie, pituites, réflexes vifs.

Réaction de Henry négative.

M. H..

Paludisme contracté en 1916-1917 à Salonique.

Nombreux accès en 1919, en France, où il est hospitalisé. Parasites non identifiés.

Jusqu'en 1924, accès de plus en plus faibles.

De 1924 à 1929, aucun trouble.

En 1929, prétend avoir des accès de plus en plus fréquents.

Son état général est bon.

Pas de grosse rate.

Pas de gros foie.

Nombreux examens d'expertise négatifs.

Recherche d'hématozoaires négative.

Réaction de Henry négative.

M. H... (P.).

Paludisme contracté à Salonique en 1917, où il aurait eu pendant un mois de petits accès, puis pendant deux mois une fièvre continue. On l'envoie à Alger en 1918, où il s'améliore, et on lui donne une convalescence pour paludisme et anémie aiguë.

En 1923, il est pensionné pour la perte de deux phalanges, mais on ne trouve alors « aucun signe actuel de paludisme ».

Il prétend avoir des accès bimensuels depuis 1923, ayant tendance à s'espacer.

En 1932, il est pensionné à 40 p. 100 pour paludisme.

Vient en mars 1933 pour augmentation de pension.

Examen : Aucun signe clinique.

Pas d'hématozoaires.

Réaction de Henry négative.

M. A...

Impaludé en 1905 en Tunisie. Plus d'accès depuis 1907. Réimpaludé en 1916 à Tarente, où il aurait eu des accès intermittents, mais réguliers, avec fièvre palustre, résistant à la quinine. Depuis 1916, il aurait des accès deux à trois fois par an, avec douleurs hépatiques et syndrome bilieux.

Examen : Foie, 11 centimètres.

Rate non percutable.

Réaction de Henry négative.

INTERET CLINIQUE DE LA MELANO-FLOCCULATION DE HENRY

La spécificité de la mélanofloculation est aujourd'hui reconnue. Parmi tous les essais de réaction tentés avec des sérums non paludéens, quelques résultats seulement ont été positifs.

Dans 207 cas d'affections diverses, Henry a trouvé 3 cas seulement où la mélanofloculation était positive sans que l'on ait trouvé d'antécédents paludéens : il s'agissait de choroïdite, de leucémie myéloïde et d'anémie.

Sur 400 sérums syphilitiques, aucun de ceux qui n'étaient pas paludéens ne fut positif.

Le Bourdellès et Liègeois signalèrent un cas positif chez un syphilitique à sérum surfloculant en eau distillée.

Ces auteurs, sur 406 examens, ont publié 3 cas positifs chez des malades sans antécédents malarieux (il s'agissait d'une congestion pulmonaire, d'une cirrhose et d'une syphilis secondaire) et 5 cas positifs chez des personnes saines.

Decourt, Adida, Vialatte et Remontet ont obtenu les mêmes résultats.

En Italie, Corradetti, sur 49 examens, a trouvé une réaction positive chez un sujet non paludéen atteint de leucémie avec anémie.

Pozzi, sur 50 sujets non paludéens, dont 20 étaient parfaitement sains, n'a vu apparaître aucune floculation.

Nous avons expérimenté sur 100 sérums de personnes saines ou atteintes de maladies diverses. Une seule fois la mélanofloculation de Henry fut franchement positive, sans que l'on ait pu relever des antécédents palustres. Le Hecht et le Meinicke étaient négatifs.

Nos résultats nous font accorder à la mélanofloculation une valeur spécifique certaine.

Cependant, en juillet 1933, Tzechnowitzer, Moldavskaya-Kritchevskaya, Gorchowa et Fridman ont pratiqué la mélanofloculation de Henry sur des malades atteints de typhus exanthématique. Ils ont trouvé une réaction positive dans 88 cas sur 95, soit une proportion de 92 p. 100. Dans 29 cas, les réactions furent pratiquées plusieurs fois. Les floculations observées paraissent bien dépendre du typhus exanthématique, puisque des réactions négatives au début de l'infection sont devenues positives par la suite. D'autre part, on a vu l'affaiblissement et la disparition de la réaction, lors de la convalescence et de la guérison. Mais les antécédents de ces malades ne sont pas indiqués, et ces travaux demandent confirmation.

Des recherches faites sur 5 lapins atteints de typhus exanthématique expérimental ont abouti aux mêmes résultats.

Dans la trypanosomiase cameline et la leishmaniose canine expérimentale, Trensztz a également trouvé une séro-floculation positive.

Mais l'ensemble des résultats prouve que l'on peut employer utilement la mélanofloculation de Henry au diagnostic du paludisme.

A la période d'invasion de la malaria, que l'on ne voit que rarement en France, la présence de l'hématozoaire dans le sang reste le test le plus sûr de l'infection. Mais l'examen des frottis peut rester négatif, surtout s'il s'agit d'infection à *Plasmodium falciparum*. Ce parasite reste avec prédilection dans les capillaires viscéraux et peut être rare dans le sang périphérique. « Même pendant les attaques fébriles, disent Armand Delille, Paiseau, Abrami et Lemaire, on peut ne le rencontrer que dans 35 à 40 p. 100 des cas, et en général le parasite est peu abondant ».

L'examen clinique, la formule leucocytaire, peuvent ne pas fournir de renseignements définitifs. La sérologie peut alors apporter une aide précieuse.

On pratiquera la réaction cinq à six jours après le début de la pyrexie, en ayant soin de prélever le sang lors d'une chute thermique.

Si le sujet prenait de la quinine, on suspendra cette médication pendant quarante-huit heures avant de faire la réaction.

A cette période de l'infection palustre, la réaction de Henry est presque constamment positive. Des résultats favorables sont obtenus dans 95 à 100 p. 100 des cas.

A la période des accès réguliers, la malaria-floculation permettra de faire le diagnostic de paludisme à des périodes où justement l'hématozoaire est le plus difficile à mettre en évidence. C'est dans l'intervalle des accès que nous aurons une réaction positive, et qui deviendra négative lorsque les hématozoaires apparaîtront, lors de l'accès, dans le sang périphérique.

La recherche de la floculation permettra d'écarter du paludisme toutes les fièvres pseudo-palustres, hépatô-vésiculaires ou colibacillaires. Elle permettra aussi de déceler le terrain palustre sur lequel peut évoluer une nouvelle infection aiguë. Il y a rarement dans ce cas de manifestation palustre apparente. Mais les accès pourront réapparaître lors de la convalescence. Une réaction de Henry positive aura permis de les prévoir.

A cette période de l'infection palustre, la réaction est toujours positive dans l'intervalle des accès.

Les indications majeures de la mélando-floculation sont le paludisme chronique et le paludisme latent.

Il convient de séparer les sujets soumis à des réinoculations et ceux qui vivent en pays non impaludés.

Chez les premiers, il s'agit d'un paludisme latent actif, se manifestant par des lésions viscérales, de l'anémie, de la cachexie. La recherche de l'hématozoaire ne fournit la plupart du temps aucun résultat, mais la réaction de Henry est le plus souvent positive.

Chez les sujets anciennement impaludés et non soumis à

des réimpaludations, la réaction devient négative au bout d'un temps variable avec l'intensité de l'infection et le traitement suivi. Si l'inoculation remonté à plus de deux ans, l'on peut dire que le paludisme est éteint, et il ne faudrait pas lui imputer les divers malaises ou troubles viscéraux qui peuvent alors se produire. Il est exceptionnel que la réaction de Henry soit positive, ce qui montre bien l'inactivité actuelle de l'hématozoaire.

On doit rattacher à une autre origine les troubles accusés actuellement par les « paludéens de guerre » rapatriés en 1918. La mélando-floculation est négative chez tous.

Dans la conduite du traitement, la réaction de Henry sera un guide précieux. Sous l'influence de la quinine, la réaction diminue d'intensité et finit par disparaître. En pratiquant la réaction à intervalles réguliers, on suivra, à l'aide du photomètre, sa courbe d'intensité. On poursuivra le traitement jusqu'à l'obtention d'une réaction négative.

Application de la mélando-floculation à l'épidémiologie du paludisme.

En 1930, Henry a proposé l'emploi de la mélando-floculation à l'étude épidémiologique du paludisme, ajoutant ainsi un index sérologique aux index splénique et plasmodique déjà utilisés.

Le Docteur Appel a, le premier, appliqué cette méthode sur 440 sujets. Le sang était prélevé par ventouses scarifiées, et le laboratoire pratiquait sur chaque sérum la sérologie du paludisme et de la syphilis.

Trensz, à son tour, a expérimenté ce procédé dans un village impaludé des environs d'Alger. Il a fait 156 prélèvements, se répartissant ainsi :

- 48 prélèvements en avril 1932 avant la saison paludéenne;
- 108 prélèvements au début d'octobre pendant la saison paludéenne.

Sur chaque sujet, on a noté :

l'indice splénique;
l'indice plasmodique;
l'indice sérologique.

Ces trois indices comparés ont fourni les résultats suivants :

1° 48 prélèvements en avril :

Indice splénique : $20/48 = 54$ p. 100;
Indice plasmodique : $1/48 = 2$ p. 100;
Indice sérologique : $26/48 = 48$ p. 100.

2° 108 prélèvements en octobre dans le même village :

Indice splénique : $54/108 = 50$ p. 100;
Indice plasmodique : $11/108 = 10$ p. 100;
Indice sérologique : $31/108 = 28,7$ p. 100.

Dans les deux séries d'expériences, l'index sérologique est plus grand que l'index plasmodique et plus petit que l'index splénique.

1° Ces différents indices sont variables avec les saisons : en saison épidémique, l'indice plasmodique s'élève de 2 à 10 p. 100, alors que l'indice sérologique s'abaisse de 48 à 28 p. 100.

Cette chute du taux de l'indice sérologique tient au fait que la réaction de Henry est le plus souvent négative pendant les accès.

2° Les indices sont également variables avec l'âge des sujets. Le docteur Parrot a groupé les sujets de même âge et a fait le taux des indices splénique et sérologique. Alors que ce dernier croît avec l'âge, le premier diminue. Au-dessous de 20 ans, l'indice splénique dépasse l'indice sérologique. C'est l'inverse au-dessus de 20 ans.

Voici les résultats donnés par Trenz :

Age : 1 à 8 ans. Indice splénique, 47 p. 100. Indice sérologique, 10 p. 100;

Age : 8 à 20 ans. Indice splénique, 45 p. 100. Indice sérologique, 25 p. 100;

Age : 20 à 80 ans. Indice splénique, 44 p. 100. Indice sérologique, 62 p. 100.

Pour situer la valeur de la réaction de Henry dans les recherches épidémiologiques, Trenszt a comparé les indices sérologiques, plasmodiques et spléniques chez les mêmes sujets. Les résultats ont été en majorité discordants, puisqu'on n'a pu obtenir sur 108 sujets que 4 cas où l'on trouvait à la fois des hématozoaires dans le sang, une splénomégalie et une réaction de Henry positive.

La mélanofloculation ne fournit donc, dans l'étude épidémiologique du paludisme, que des renseignements encore insuffisants.

MECANISME ET INTERPRETATION DE LA REACTION DE HENRY

Henry a vu dans la floculation un phénomène biologique traduisant l'antagonisme d'un antigène suscité par le pigment malarique (qu'il appelle endogène en raison de sa formation dans l'organisme) et d'un anticorps introduit dans le sérum sous la forme de mélanine.

D'autres auteurs ne voient dans le phénomène de floculance que la preuve d'une instabilité sérique pouvant se manifester avec d'autres sérums et qui serait attribuable à une variation du taux des protéines sériques. Cette hypothèse a surtout été soutenue par Trensz.

Nous allons tout d'abord étudier la possibilité d'une réaction biologique entre le sérum palustre et la mélanine, et, dans ce but, voir si le pigment malarique et la mélanine sont capables de créer des anticorps et si la mélanine choroïdienne peut être considérée comme antigène homologue au pigment.

1° Le pigment malarique agit-il à la façon d'un antigène en produisant des anticorps ?

La présence, dans le courant sanguin, de l'hématozoaire se manifeste par la formation d'une substance dérivée de l'hémoglobine, et qui est le pigment malarique.

Rocchi a particulièrement étudié ce pigment, avec lequel il a pratiqué une intradermo-réaction.

Les résultats de cet essai furent les suivants :

- a) Chez des individus sains ou atteints d'affections autres que le paludisme, la réaction fut positive dans 82 p. 100 des cas;

b) Chez les paludéens, elle fut négative ou très peu fréquente.

C'était pour Rocchi la démonstration de l'existence d'anticorps suscités par le pigment, anticorps appelés antiendogènes par Henry, dont la théorie biologique se trouvait de ce fait renforcée. L'action se trouverait neutralisée chez des individus paludéens, alors que les sujets indemnes de toute atteinte malarienne devraient élaborer leur réaction de défense. Il y a là une ressemblance évidente avec la réaction de Shick.

2° *La mélanine a-t-elle un pouvoir antigénique ?*

Des recherches furent faites par Adant, Chorine et Gillier.

Adant prépara une suspension de mélanine obtenue à partir de la choroïde du bœuf, identique donc à celle que préparait Henry. Il lava et centrifugea à plusieurs reprises cette suspension pour éliminer le maximum de corps étrangers.

Il inocula à l'aide de cette suspension une série de lapins, mais, quel que fût le nombre d'injections, il n'obtint jamais de réactions entre le sérum de ces animaux et la mélanine de bœuf. C'est donc, conclut l'auteur, que la mélanine n'a aucun pouvoir antigénique ou qu'elle est identique chez tous les animaux.

Poussant plus avant ses recherches, Adant injecta de la mélanine à des lapins albinos, dépourvus donc de mélanine. Il obtint alors avec le sérum de ces animaux une réaction de déviation du complément fortement positive pour la mélanine de bœuf et de divers animaux (mouton, porc).

Dans une troisième série d'expériences, Adant reprit ses essais sur des lapins ordinaires et sur trois lapins albinos.

Il obtint des sérums inactifs, dépourvus de sensibilisatrice, chez les lapins ordinaires et chez un lapin albinos, et deux sérums actifs chez les deux autres lapins albinos.

Adant conclut que le pouvoir antigénique de la mélanine est réel vis-à-vis d'animaux n'en possédant pas.

V. Chorine et Gillier recherchèrent, d'autre part, si l'injection au lapin de mélanine donnerait avec le sérum de ces animaux une réaction spécifique.

Ils pratiquèrent des injections intraveineuses à l'aide de mélanine tirée du sarcome du cheval, la mélanine de la choroïde du bœuf étant trop agglutinée pour être injectée sans danger dans les veines.

Les deux lapins d'expérience avaient avant l'injection une réaction de Henry négative.

Ils reçurent de deux jours en deux jours 8 injections intraveineuses de 1 cm³ et de quatre jours en quatre jours 2 injections de 2 cm³.

Quatre réactions de Henry faites à des dates différentes restèrent négatives quelle que fût la mélanine employée.

De ces différents travaux, il ressort que chez des individus porteurs de mélanine l'introduction de cette substance n'apporte aucune modification aux réactions sérologiques; par conséquent, que le pigment malarique, endogène témoin de l'infection palustre, est d'une nature toute différente de la mélanine. Rocchi a étudié les rapports entre ces deux substances. Ses travaux ont été résumés dans la thèse de Garbiès (Bordeaux, 1933), dont nous empruntons quelques conclusions :

Le pigment malarique d'origine parasitaire est un produit de digestion de l'hémoglobine. Mais l'hématozoaire apporte dans son élaboration une partie de sa substance propre; Varasi a en effet montré que la quantité de pigments fournie par un même poids d'hémoglobine variait avec l'espèce du parasite, et qu'elle dépassait ce que l'hémoglobine pouvait fournir à elle seule.

Le pigment est, en partie tout au moins, soluble dans le plasma sanguin, ce qui expliquerait son activité antigénique.

Il n'y a pas, d'autre part, un pigment mélanique, mais des mélanines, qui ne sont pas toutes identiques; ces diverses mélanines — tumorale, cutanée, choroïdienne — diffèrent par la proportion des éléments entrant dans leur constitution.

D'après Rocchi, il n'y a aucun rapport entre le pigment malarique et ces mélanines, aucune molécule identique ou même homologue. Il n'y a que des rapprochements de couleurs et une ressemblance dangereuse des appellations qui peut susciter des erreurs.

C'est donc avec un antigène non spécifique que s'effectue la mélano-floculation de Henry.

Théorie physique de la réaction.

L'adjonction, au sérum, de mélanine ne joue ici qu'un rôle favorisant certes, mais secondaire. La floculation est avant tout dans la dépendance des modifications apportées aux protéines du sérum. C'est Trenszt surtout qui s'est fait le défenseur de ces idées, et il a fait de nombreuses recherches sur la surfloculance des sérums en eau distillée, dont nous allons résumer les principaux points.

On a remarqué, au cours des réactions de Henry, que de nombreux sérums qui floclent par addition de mélanine floclent également sans antigène. Ce sont des sérums surfloculants.

Ces surfloculances sont de deux ordres :

1° Les unes sont dues au formol ajouté dans les tubes témoins. Le formol est en effet un précipitant normal des colloïdes, et il s'agit en l'espèce d'une manifestation analogue à la formol-gélification de Galé et Papacostas. Cette surfloculance peut s'observer chez des personnes indemnes de toute atteinte palustre.

2° D'autres se produisent en eau non formolée. C'est un précipité lactescent, finement granuleux, n'apparaissant qu'exceptionnellement en eau salée. L'on observe surtout cette surfloculance chez d'anciens paludéens réinfectés. Trenszt a observé 23 surfloculances en eau distillée sur 44 sérums et une en eau salée.

L'on peut envisager deux hypothèses :

1° Ou la réaction de Henry est indépendante de la surflo-

culance. Ce sont deux phénomènes totalement différents, qui ne sauraient relever d'une même cause. C'est une instabilité générale et non spécifique qui expliquerait la surfloculance.

2° Ou surfloculance et réaction de Henry seraient deux phénomènes d'un même ordre, relevant d'une instabilité spéciale du sérum palustre. Cette instabilité serait plus ou moins forte et aurait besoin dans certains cas pour se manifester d'addition de mélanine.

Cette dernière hypothèse trouve appui dans une série de constatations :

1° *Le parallélisme étroit entre la surfloculance et l'intensité de la réaction.* — Lorsque la réaction de Henry est faible, il n'y a pas de surfloculance. A mesure que son intensité croît, la surfloculance apparaît et devient de plus en plus nette.

Elle n'est donc qu'un stade plus avancé de la floculation obtenue en ajoutant des réactifs.

Prenant un cobaye trypanosomé, Trenszt vit une réaction de Henry apparaître, en même temps que la recherche des parasites dans le sang devenait positive. Une surfloculance apparut plus tard, la réaction de Henry devenant plus intense, et ces deux phénomènes semblent s'expliquer par la même modification du sérum.

2° *Les modifications du chimisme sanguin des paludéens.* — Ayant trouvé des réactions de Henry positives chez des animaux parasités par des leishmanies et des trypanosomes, Trenszt vit dans ces résultats la conséquence d'une même cause : le trouble sérique. Or, dans le Kala-Azar, Charu-Brata-Ray a montré que la réaction de Brahma-Chari était due à l'augmentation du taux de l'euglobuline, insoluble dans l'eau distillée. Trenszt et Mlle Jardin ont recherché s'il n'existerait pas un rapport direct entre l'hypereuglobulinémie et la réaction de Henry chez des paludéens et des animaux trypanosomés. Ils dosèrent les protides dans le sérum de lapins et de cobayes parasités, et virent que le taux de l'euglobuline commençait à croître au bout de huit à dix jours après l'ino-

culation. Dans le même temps, les trypanosomes apparaissaient dans le sang périphérique, et une réaction de Henry encore douteuse s'installait.

L'infestation s'intensifiant, le taux d'euglobuline devenait de plus en plus élevé, les réactions de plus en plus intenses, et l'on arrivait à la surfloculance en eau distillée.

Chez 18 paludéens, la même élévation du taux de l'euglobuline fut constatée.

Cependant, les auteurs reconnaissent que l'hypereuglobulinémie n'est pas une condition suffisante de réaction, qui n'est pas positive dans tous les cas où ce trouble est observé.

3° L'on a constaté d'autre part la coexistence assez fréquente de la mélanofloculation avec les mêmes réactions de Wassermann et de Meinicke. Sabatucci a signalé un certain nombre de cas de Meinicke positif dans le paludisme sans que l'on puisse suspecter ces malades de syphilis.

Le Chuiton a expérimenté sur 25 sérums de paludéens indemnes de syphilis : il a trouvé 9 fois le Meinicke positif et 2 déviations du complément positives pendant l'accès ou à son voisinage. Sous l'influence du traitement quinquique, le Meinicke s'atténuait, suivant à un rythme plus rapide l'évolution de la réaction de Henry. Le chauffage exerce la même influence sur les sérums syphilitiques et palustres, atténuant les réactions, et a d'autre part la même action inhibitrice sur la floculation des protéines.

4° Enfin, Trensztz a montré que la réaction de Henry pouvait être positive au cours d'affections ne produisant aucun pigment.

Il prit 17 cobayes neufs, et avec leur sérum fit 34 réactions de Henry. Toutes furent négatives.

Il inocula alors à 15 d'entre eux une souche de *Trypanosoma berberum*, et la réaction de Henry, recherchée tous les huit jours, devint positive chez tous du dix-septième au soixante-quinzième jour.

Chez les 2 cobayes témoins elle resta négative.

Chez des chiens porteurs de leishmanies, la réaction négative.

tive avant l'inoculation devint positive au bout de cinq mois, en même temps que la formol leucogel réaction.

Tous ces résultats tendent donc à ruiner l'hypothèse d'anti-endogènes, puisque l'on ne trouve ici aucune trace d'endogène.

Mais cette théorie ne pouvait être admise sans réserve, et divers travaux ont montré que le trouble de l'équilibre sérique ne constituait pas toute la réaction.

Le Bourdellès et Velluz ont dosé les protéines du sang chez 9 paludéens présentant une malaria-réaction franchement positive. Il s'agissait de 3 paludéens porteurs d'hématozoaires et de 6 paludéens chroniques avec splénomégalie; 4 de ces sérums étaient surfloculants.

Le résultat du dosage des protéines et du cholestérol fut le suivant :

Protéines totales, 74 à 92,2;

Sérine, 46 à 57,3;

Globuline, 24,4 à 39,5;

Cholestérol, 1,25 à 1,80.

$$\text{Rapport : } \frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 1,3 \text{ à } 2.$$

Il y avait donc peu de variations dans le taux des protéines et du cholestérol.

La diminution des albumines totales, l'inversion du rapport

$$\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$$

trouvés chez des indigènes gravement impaludés par Dumolard, Aubry et leurs collaborateurs, semblent être pour Le Bourdellès et Velluz un phénomène tardif n'ayant pas de rapport avec la réaction de Henry.

Le parallélisme étroit vu par Trenszt entre suffoculance et mélanofloculation n'a pas été retrouvé dans les expériences de Chorine :

Prenant 34 sérums syphilitiques, dont 19 flocluaient spon-

tanément en eau distillée, il leur appliqua la réaction de Henry : 2 réactions seulement furent positives.

Les 17 autres sérums hyperfloculants restèrent négatifs en présence de mélanine.

Il n'y a donc pas identité exacte entre la mélanofloculation de Henry et l'instabilité des colloïdes du sérum. Pour Chorine, ce sont deux phénomènes qui marchent de pair, mais ne sauraient reconnaître la même cause. Il est possible que la surfloculance soit due à la diminution du taux des albumines observée par Tareck et Gontaewa.

En conclusion, difficile à tirer, la dissemblance moléculaire entre le pigment malarique et la mélanine, malgré leurs seules similitudes de nom et de couleur, rend difficilement acceptable la fonction antigénique de la mélanine dans la réaction. D'autre part, l'instabilité sérique, cause des surfloculances, ne paraît pas tout expliquer, puisque des sérums en état d'instabilité ne floclent pas en présence de mélanine. Aussi bien il est impossible actuellement d'accepter ou de trouver une explication satisfaisante de la mélanofloculation de Henry, qui se trouve pourtant être une excellente méthode pratique de détection du paludisme.

CONCLUSIONS

La mélano-réaction de Henry consiste dans la floculation du sérum des paludéens en présence d'une suspension de mélanine.

La mélano-réaction de Henry est positive dans le paludisme d'invasion, lors des défervescences. Elle le demeure si l'infection est assez importante et le traitement insuffisant.

Elle est généralement négative au cours des accès et positive dans leur intervalle.

Elle est positive dans le paludisme chronique, si l'infection est entretenue.

Elle disparaît bientôt dans le paludisme suffisamment traité et chez les anciens paludéens non soumis à des réimpaludations.

En cas de réinfection elle redevient positive suivant le rythme ci-dessus.

Dans toutes les autres affections elle est négative.

L'interprétation de cette floculation n'est pas élucidée : le rôle antigénique du pigment malarique (théorie des endo-antigènes de Henry), pas plus que l'instabilité sérique, entraînant la floculation en présence de suspension mélanique, ne donnent l'explication satisfaisante de cette excellente méthode de détection du paludisme.

VU, POUR LE DOYEN :

L'Assesseur,

J. GUYOT.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

H. BONNIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 13 décembre 1933.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI (P.) et SENEVET (G.). — Recherches sur la pathogénie du paludisme à *Plasmodium falciparum*. Rôle de l'immunité. La réaction schizontolytique. Mécanisme des rechutes. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 16 mars 1917, p. 519-534.
- ADIDA (P.). — La réaction de floculation dans le paludisme. *Gaz. des hôp.*, 102^e année, n° 63, 7 avril 1929, p. 1137.
- ALCAY (L.), CATTOIR (E.), MARILL (F.-G.). — La réaction de mélanofloculation de Henry chez les malades porteurs d'hématozoaires. *Paris médical*, 23^e année, n° 23, 10 juin 1933, p. 516.
- ASBELEW (W.-N.). — Ein Beitrag zur Wassermannschen Reaktion bei malaria. *Centralbl. für Bakt.*, I, t. XCVL, 15 sep. 1923, p. 114-118.
- BONALBERTI (E.). — Contributo allo studio della reazione di Henry nella diagnosi clinica di malaria. *Boll. Ist. Sierot. Mil.*, 1931.
- BONNET (A.). — Quelques cas de troubles nerveux d'origine palustre. II^e Congrès international du paludisme, Alger, 1930.
- BORDET. — Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses. Paris, Masson, 1920.
- BROTZU. — Valore delle reazioni flocculanti nella diagnosi di malaria. *Atti del Congr. Internaz. di Microbiol.*, 1931.
- BUSINCO (A.) et FOLTZ (P.). — Sifilide e Malaria. Valore degli esami biologici. *Policlinico Sez. medicà*, 1924.
- CAPOGROSSI (A.). — Isoagglutinine ed isolisine del Siero humano. *Annali d'igiene sper.*, 1903.

- Valore diagnostico del potere agglutinante del siero di sangue dei malarici sui globuli rossi. *Atti della Soc. per gli studi della malaria*, 1904.
- CARNOT (P.). — Sur le mécanisme de la disparition des schizontes dans le sang périphérique au cours des accès de paludisme. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. LXXX, 16 juin 1917, p. 575.
- Sur la schizontolyse au cours de l'accès palustre. Action du sérum, des leucocytes, des extraits spléniques. *C. R. de la Soc. de biol.* t. XXX, 28 juill. 1917, p. 685.
- CARTANA (P.). — La reaccione de Henry. *Medicina de los paises calidos*, mars 1931.
- CELLI (P.). — Sull'immunita dall-infezione malarica. *Atti della Soc. per gli studi della malaria*, 1899.
- Sull'immunita dall-infezione malarica Nuove ricerche. *Atti della Soc. per gli studi della malaria*, 1901.
- CHABRELIE (L.). — Contribution à l'étude de la séro-floculation du paludisme (réaction de Henry). Thèse Lyon, 1928.
- CHAMBERS (J.-H.). — The complement fixation test and other findings in Malaria Americ. *Somm. of tropic. medic.*, t. III, n° 6, nov. 1923, p. 509-515.
- CHORINE (V.). — Réaction de Henry dans le diagnostic du paludisme. *Rev. di Malar.* t. XI, fasc. 3, mai-juin 1932, p. 273.
- Evolution de la réaction de Henry et surfloculance du sérum *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 8 févr. 1933.
- CHORINE (V.), et GILLIER (R.). — Recherche sur le mécanisme de la réaction de Henry. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CXIII, n° 28, p. 1419.
- CHRISTOPHERS (S. R.) et BENTLEY (C. R.). — The mechanism of immunity against malaria in communities living under hyper-endemic conditions. *Ind. Journ. of Medic. research.*, t. XII, n° 2, oct. 1924, p. 273-294.
- CLIFFORD et GILL (A.). — Epidemic of fulminant malaria together with a preliminary study of the part played by immunity in malaria. *Indian som. of Med. Res.*, t. II, n° 4, juillet 1914, p. 268-314.

- Suites. éloignées du paludisme. *C. R. du XVIII^e Congrès franç. de méd. de Bordeaux*, 27-29 sept. 1923.
- CORRADETTI (A.). — La reazione di Henry nell'infezione malarica. *Rev. di Malar.*, t. XI, fasc. 3, mai-juin 1932, p. 282.
- DAUMANN (A.). — *Moskau*er med. Journ., 1925.
- DE BLASI (D.). — Sulla deviazione del complemento nella malaria umana. *Ann. d'igiene sper.* 1907.
- La reazione di Wasserman nei malarici. *Atti della Soc. per gli studi della malaria*, 1910.
- DECOURT. — Quelques précisions sur la thérapeutique du paludisme. *Paris médical*, 1929.
- DEJUST (M.-E.). — Pigments mélaniques et pigments de la peau humaine. *Bull. de la Soc. de ch. biol.*, n° 10, déc. 1927.
- Le pigment mélanique cutané. *Rev. de derm.*, avril 1928.
- DRIGUEZ (G.). — De la mélanofluctuation (réaction de Henry) au cours du paludisme. Thèse, Alger, 1933.
- FARGEOT (cap.). — Résultats de 100 séro-floculations de Henry. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, mars 1933, p. 428.
- GARIN. — Evolution du paludisme contracté en Orient chez des sujets de retour en France depuis l'Armistice. Soc. de méd. de Lyon, 6 février 1923.
- GASPARRINI (A.). — Sulla diagnosi di malaria latente. *Morgagni*, 1914.
- GATÉ et PAPACOSTAS. — Une nouvelle réaction des sérums syphilitiques : la formol-gélification. *C. R. de la Soc. de biol.*, 15 nov. 1920, p. 1433.
- GIRAUD (Mlle), GIRAUD (G.) et PARIS (G.). — Crises hémoclasiques des irradiations pénétrantes. *Presse médicale*, 1921, n° 75, n. 746.
- GORDON-THOMSON. — Experiment of the complement fixation in malaria with antigens prepared from cultures of malarial parasites. *Proc. Roy. Soc. of Med.*, t. XH, avril-mai 1919, p. 39-48.
- GRIXONI (G.). — L'agglutinazione del sangue malarico. *Gazz. degli Osped. et delle Clin.*, 1901.

- HENRY (A.-F.-X). — Contribution à l'étude sérologique de l'infection palustre. Rapport au Congrès pour l'avancement des sciences de Constantine. *Gazz. hebd. de la Soc. de méd. de Bordeaux*, 1927.
- Etude sérologique de l'infection palustre. *Algérie médicale*, 1927. Etude sérologique de l'infection palustre. *Paris médical*, 1928.
- A propos de la sérologie de l'infection palustre. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1928.
- Le diagnostic du paludisme par la photométrie de la mélanofloculation. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1929.
- Séro-floculation palustre. Méthodes photométriques. *Arch. de l'Inst. prophyl.*, 1929.
- Séro-floculation palustre. Conditions d'observation, interprétation et discussion des résultats. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1929.
- Le séro-diagnostic du paludisme. *Bull. biol. des pharmaciens*, 1929.
- La séro-floculation et l'examen des frottis sanguins dans le diagnostic et le traitement du paludisme. *Paris médical*, 1930.
- Séro-floculation palustre (malaria-floculation). *C. R. du II^e Congrès du paludisme*, 1930.
- Le séro-diagnostic du paludisme (malaria-floculation). *La Médecine*, déc. 1932.
- Mélano-floculation. Formolage des tubes témoins; alcalinisation des liquides de dilution. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CXII, 1933, n° 8, p. 765.
- Malaria-floculation; les antigènes; l'observation macroscopique des résultats. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CVIII, 1934, n° 26, p. 1520.
- HOROWITZ-WLASSOWA (L.). — Experimentelle Beiträge zur Frage der Malaria Immunität (Spezifische Komplementabklengungsreaktion bei Malaria). *Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therapie*, 1924.

- JEANSELME et PORNANT. — Etude expérimentale des phénomènes de choc produits par les arséno et les novarsénobenzènes. *Ann. de Méd.*, t. X, n° 6, déc. 1921.
- KAROUT (T.), MOLDAVSKAYA et KRITCHEVSKAYA. — Réaction de mélanofloculation de Henry et typhus exanthématique expérimental du lapin.
- KINGSBURG (A.-N.). — Some investigations of malarial fevers. The complément fixation reaction. *Trans R. Soc. Trop Med. a. Hyg.*, 1927.
- LANDSTEINER et JABLON. — *Zeitchrift Immunitat*, 1914, n° 20, p. 618.
- LAVERGNE et MONIER (H.). — Utilisation de la séro-floculation de Henry dans le diagnostic et le traitement du paludisme. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1931, t. XXIV, p. 539.
- LE BOURDELLÈS (B.). — La notion d'endogène. Sa portée biologique générale. *C. R. de la Soc. de biol. de Lyon*, 24 avril 1928, t. XCVIII, p. 1340.
- La réaction de Henry. Son intérêt clinique et épidémiologique. *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 24 avril 1928.
- Sur la pathogénie du paludisme. *Paris médical*, 1929.
- LE BOURDELLÈS et HENRY. — A propos de la séro-floculation du paludisme. *Soc. Méd. des hôp. de Lyon*, 24 avril 1928.
- LE BOURDELLÈS et LIÉGEOIS (R.). — Contribution à l'étude de la séaction de Henry. Sa valeur dans le diagnostic de l'infection palustre. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1928.
- Sur la séro-floculation du paludisme. Les conditions de la réaction. Facteurs non spécifiques de sensibilisation et facteurs spécifiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1929.
- Sur la mélanofloculation. Influence du temps de réaction. Les aspects du flocculat en eau salée et leur signification. *C. R. de la Société de biol.*, 1929.
- La séro-floculation du paludisme (réaction de Henry); son intérêt clinique. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1929.
- La séro-floculation du paludisme (réaction de Henry); ses résultats cliniques. *C. R. du II^e Congrès du paludisme*, 1930.

- LE BOURDELLÈS (B.), LIÉGEOIS (R.) et CHABRELIE (L.). — La séro-floculation du paludisme (réaction de Henry). *Arch. de méd. et de pharm. milit.*, 1930.
- LE BOURDELLÈS (B.) et FRIBOURG-BLANC. — Malaria-floculation et malaria-thérapie. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, n° 24, 17 juill. 1933, p. 1013.
- LE BOURDELLÈS (B.) et VELLIEZ. — Malaria-floculation de Henry et protéines du sérum palustre. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CVIII, 1931, n° 29, p. 402.
- LE CHUITON. — Paludisme et réaction de Meinicke. *Presse médicale*, 26 nov. 1930, p. 1640.
- LEYOD et MITRA. — The Wassermann reaction in Malaria. *Ind. St. med. research.*, t. XIV, n° 1, juill. 1926, p. 135-144.
- LO MONACO (D.) et PANICHI (L.). — Sull fenomeno dell' agglutinazione nel sangue dei malarici. *Rendic. Accad. dei Lincei*, 1900.
- MANSON-BAHR (P.). — Researches upon production of malarial antigen for complement-deviation test. *Trans. R. Soc. Trop. Med. a. Hyg.*, 1927.
- MEESSERMAN et LACOUR. — Recherches sur la réaction de la malaria-floculation de Henry. *C. R. de la Soc. de biol.*, 10 mars 1933.
- MIRCOLI (S.). — La malaria é etiologicamente guaribile o solo clinicamente latentizzabile? *Tommasi*, 1908.
- MOLDAWSKAYA-KRITSCEWSKAYA et PAULY (S.-L.). — *Wratchebnoje Djelo*, 1925 (reç. in *Riv. di Malariol.*, 1927, p. 795).
- NANNI (C.). — Ricerche sulla reazione di Henry nella malaria (ferro emelano floculazione). *Giornale di Med. Milit.*, t. LXXX, f. 5, 5 mai 1933, p. 384.
- NICOLE et STEEL. — Acquired immunity to malarial inoculation. *Journ. of trop. med. and Hyg.*, t. XXVIII, n° 23, déc. 1925, p. 328-429.
- PAPACOSTAS et GATÉ. — Remarques concernant l'action du formol sur les sérums normaux et pathologiques. *C. R. de la Soc. de biol.*, 7 nov. 1921, p. 860.
- PEWNY (W.). — Uber parasitolyse bei malaria « *Wien klin woch* », 1918.

- PLEHN. — Immunierung gegen malaria. *Arch. f. sch. Trop. Hyg.*, t. XXX, supp. 1^{er} juill. 1926, p. 18.
- Ueber Malariaimmunität. *Arch. f. sch. u. Trop. Hyg.*, t. X, n° 2, janv. 1916, p. 37-51.
- POZZI. — La reazione di Henry nella malaria. *Policlinico sez. medica*, n° 8, 1^{er} avril 1930, p. 361.
- RADOSAVLJEVIC (A.). — Versuche zum Nachweiss von Antikörpern bei Malaria. *Arch. f. Schiffs u Trop. Hyg.*, 1930.
- RADOSAVLJEVIC (A.), SIMIC (T.) et RISTIC (L.). — Studien über die Immunität bei der Malaria auf Grund der komplement bindungsreaktion. *Med. pregl.*, 1928.
- RAYBAUD (A.). — Le séro-diagnostic du paludisme. Les réactions de Henry. *Marseille médical*, n° 16, 1930.
- RICHET (Ch.). — Le coup de chaleur expérimental. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1921, n° 29, p. 713.
- Le coup de chaleur. Chimiothérapie, hémoclasie *a calore*, *Ann. de phys. et de path. gén.*, 1922.
- RIEUX. — Soc. méd. des hôp. de Paris, 1922.
- ROCCHI (F.). — Ricerche sul pigmento malarico con speciale riguardo alla reazione di Henry. *Arch. Ital. di Anat. e Ist. Patol.*, 1930.
- RODILLON (G.). — Le sérodiagnostic du paludisme, réaction de Henry. *Bull. biol. de pharm.*, 1929.
- ROW (R.). — Precipitin reaction in malarial sera. *Trans. of R. Soc. of Trop. Med. and Hyg.*, avril 1931.
- SABATUCCI (M.). — La reazioni di flocculazione nell' infezione malarica. *Riv. di Malar.*, 1928.
- SAVTCHENKO et BORONOFF (Institut Kouban). — De la spécificité de la réaction de fixation dans le paludisme. *Som. med. Kasan*, n° 25, 1925, p. 1011-1012.
- STEPHENS (J. W.) et CHRISTOPHERS (S. R.). — The agglutination of sporozoites. *Report on Mal. Committee*, 1900.
- STRYJECKI (T.). — Relation of Bordet-Gengon reaction to Bordet-Wassermann reaction in malaria. *Polska. Gaz. Lekarska*, 1922.

- TALIAFERRO (W. H.), TALIAFERRO (L. G.) et FISHER (A. B.). — A precipitin test in malaria. *United Fruit company Mer. Dept, Fifteenth Ann. Rpt*, 1926, et *Journ. of prev. med.*, 1927.
- THEOBALT (E.). — La malaria-floculation de Henry; étude de 100 cas cliniques. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 2 juin 1933, n° 19, p. 753.
- THOMSON (J. G.). — Complement deviation in malaria. *British med. journ.*, 1918.
- TRENSZ (F.). — Le rôle du pH des réactifs dans la séro-floculation du paludisme. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, t. XXV, 1932, p. 224.
- La séro-floculation palustre dans la trypanosomiase cameline et la leishmaniose canine expérimentale. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, t. XXV, n° 3, p. 230.
 - La réaction de Henry, « séro-floculation palustre », et la surfloculance de certains sérums de paludéens. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, t. XXV, n° 4, avril 1932, p. 314.
 - Essai d'application de la réaction de Henry à l'étude épidémiologique du paludisme. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, t. XXV, 1932, n° 4, p. 310.
- TRENSZ (F.) et Mlle JARDIN. — Les protides du sérum et la réaction de Henry dans la trypanosomiase expérimentale. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, mars 1933.
- TZECHNOWITZER, MOLDAVSKAYA-KRITCHEVSKAYA (V.), GORCHOWA (E.) et FRIDMAN. — Réaction de mélando-floculation de Henry et typhus exanthématique. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CXIII, 1933, p. 1093.
- VAGLIANO (M.), LIVIERATO (S.) et CONSTANTAKATO (G.). — Utilisation d'un nouvel antigène pour le diagnostic de la malaria par la méthode de floculation. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1932.
- VIALATTE (C.) et REMONTET (E.). — Paludisme viscéral, prémunition et réaction de floculation de Henry. *Bull. de la Soc. de path. exot.*, 1930.
- ZIEMANN (H.). — In *Malaria und Schwarzwasserfieber*, 1924, p. 316-317.

